FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° 181

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Contribution à l'Etude de la Maladie de FRANKLIN à propos d'une Nouvelle Observation de Chaine Lourde GAMMA

par

M. Jean-Paul BARRE

Né le 24 Juillet 1946 à BOUCE -61-

Présentée et Soutenue Publiquement le ...19 DEC. 1974

Président: M. le Professeur G. LEVY

S. P. E. P. S.C. Editeur:

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Contribution à l'Etude de la Maladie de FRANKLIN à propos d'une Nouvelle Observation de Chaine Lourde GAMMA

par

M. Jean-Paul BARRE

Né le 24 Juillet 1946 à BOUCE -61-

Présentée et Soutenue Publiquement le .....

Président: M. le Professeur G. LEVY

S. P. E. P. S. C. Editeur:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Imprimé à CAEN par S. P. E. P. S.

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVRARD	Clinique chirurgicale A
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et Embryologie
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et Embryologie
	VENEZIA	Pédiatrie génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRION	Orthopédie, Traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	THOMAS	Immunologie, Hématologie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550824_0016

A ma Famille,

A mes Amis,

En témoignage de ma profonde affection.

A Messieurs les Membres du Jury,

Monsieur le Professeur LEVY, Président,

Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU,

Monsieur le Professeur ROUSSELOT,

Monsieur le Docteur LANIECE,

nous les remercions d'avoir accepté de nous juger.

A Monsieur le Professeur LEVY,

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé LOYAU,

à qui nous devons le sujet de cette thèse et que nous remercions de son enseignement.

Il nous a apporté l'aide sans laquelle ce travail n'aurait pu être réalisé.

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT,

A Monsieur le Docteur LANIECE,

qui ont bien voulu nous guider de
leurs conseils.

A nos Maîtres de la Faculté et de l'Hôpital,

en témoignagne de nos sentiments respectueux.

Nous remercions

Monsieur le Professeur M. SELIGMANN

et

Messieurs les Médecins du Centre François Hayem,

qui nous ont apporté l'assistance de
leur haute compétence technique.

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA MALADIE DE FRANKLIN

A propos d'une nouvelle observation de chaîne lourde gamma.

-:-

P L A N

I - INTRODUCTION

II - BREF RAPPEL SUR LES IMMUNOGLOBULINES

III - LES DYSGLOBULINEMIES HUMAINES

IV - NOTRE OBSERVATION

V - REVUE DE 22 CAS DE LA LITTERATURE

VI - SEMEIOLOGIE DE LA MALADIE DE FRANKLIN

VII - DISCUSSION

VIII - CONCLUSION

IX - BIBLIOGRAPHIE

-:-

I N T R O D U C T I O N

La Maladie des Chaînes Lourdes Gamma est de découverte récente puisqu'elle a été individualisée par FRANKLIN en I963. Celui-ci avait décrit une maladie atteignant les formations lymphoïdes avec production d'une protéine pathologique particulière, constituée uniquement de chaînes lourdes ou de fragments de chaînes lourdes.

Une vingtaine d'autres publications sont venues s'ajouter :

II à V	OSSERMAN et TAKATSUKI	I964
VI	LEBRETON, RIVAT, GUILLEMOT et ROPARTZ	I967
VII	LEONARD, ELLMAN et BLOCK	I968
VIII	ZAWADSKI, BENEDEK, EIN et EASTON	I969
IX et X	WAGER, RASANEN, LINDEBERG, MAKELA	I969
XI	TSUJI	I970
XII	Case Records Massachusset's General Hospital	I970
XIII	DELMAS-MARSALET, VOISIN, HENNACHE, BAUTIERS et GOUDEMAND	I97I
XIV	KELLER, SPENGLER, FLURY, NOSEDA et RIVA	I970
XV, XVI, XVII	WESTIN, EYRICH, FALSEN, LINDHOLM, LUNDIN, LONROTH et WEINFELD	I97I
XVIII	CHURY, JANSA, JEDLICKOVA, ROØPRIMOVA et SABACKI	I97I
XIX	WOODS, BLUMENSCHEIN et TERRY	I970
XX	ROUESSE, Gérard MARCHAND et SELIGMANN	I972
XXI	USUI, NARIUCHI, MATUHASI, TAKAHASCHI, ADACHIHARA et KOIDE	I97I
XXII	BLOCK, LEE, MILLS et HABER	I973

La découverte d'une malade porteuse d'une chaîne lourde gamma nous donne l'occasion d'étudier la Maladie de Franklin et de discuter si nous avons décrit une nouvelle observation de cette affection.

-:-

Chapitre I

LES IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines (ou Gamma globulines) sont des protéines douées d'activité anticorps. Par extension, toute protéine normale ou pathologique qui possède des structures moléculaires et antigéniques apparentées aux anticorps est appelée immunoglobuline.

Les immunoglobulines sont rencontrées essentiellement dans le sérum. Mais on peut les retrouver aussi dans les sécrétions digestives, lactées, bronchiques.

On a montré que les immunoglobulines sont synthétisées au niveau des organes lymphoïdes (les ganglions et les follicules lymphatiques, la rate, la moëlle osseuse).

Les cellules fabriquant les immunoglobulines sont de type lymphoïde et plasmocytaire.

On pourra donc retrouver les immunoglobulines anormales au cours des affections hématologiques touchant la lignée lymphoïde et plasmocytaire.

Depuis une quinzaine d'années, on connaît la structure des immunoglobulines, en particulier grâce à la découverte de l'action des deux enzymes protéolytiques, la Papaïne et la Pepsine.

a) La Papaïne :

peut diviser la molécule d'immunoglobuline en trois fragments. Deux de ces fragments sont identiques et peuvent se conjuguer à l'antigène spécifique. On les appelle Fab (antigène binding fragment). Le troisième possède des caractéristiques différentes et ne se lie pas à l'antigène. On l'appelle Fc (crystallizable fragment).

b) La Pepsine :

divise la molécule en un autre point, les fragments Fab restant liés entre eux.

Les chaînes polypeptidiques sont unies entre elles par des ponts dissulfures qui peuvent être rompus par des réducteurs (mercaptoethanol).

On obtient alors deux types de chaînes :

- une chaîne de poids moléculaire 55 000 est appelée Chaîne Lourde H.
- l'autre de poids moléculaire 25 000 est appelée Chaîne Légère L.

EN RESUME,

- Le fragment Fc est constitué de la partie C terminale des Chaînes H unies par des liaisons S-S.
- Le fragment Fd est constitué de la partie N terminale d'une Chaîne H.
- Le fragment Fab est constitué d'une Chaîne L et d'un Fd lié par un pont dissulfure.

On connaît six types d'immunoglobulines :

- Les IgG ou γ G
- Les IgM ou γ M
- Les IgA ou γ A
- Les IgD ou γ D
- Les IgE ou γ E
- Les IgND ou γ ND

Les chaînes légères sont les mêmes pour les six classes d'Ig qui se distinguent spécifiquement par leur Chaîne H.

Une immunoglobuline donnée ne possède qu'un seul type de Chaîne H. Mais il peut exister deux types de Chaînes Légères κ ou λ . Par ailleurs, on a démontré l'existence de quatre isotypes au niveau de la Chaîne lourde des γ G qui sont classées en : γ G1, γ G2, γ G3, γ G4.

-:-

CHAPITRE II

LES DYSGLOBULINEMIES HUMAINES

La découverte d'une protéine pathologique peut s'effectuer en diverses conditions :

a) Il peut s'agir tout d'abord de la recherche, guidée par la clinique :
   - d'une macroglobulémie
   - d'un myélome multiple.

b) Il peut s'agir d'une découverte fortuite, au décours d'un bilan biologique :
   - d'une affection hématologique
   - d'une maladie articulaire ou osseuse
   - d'un syndrome digestif
   - d'une carence immunitaire.

c) Il peut s'agir de l'exploration d'une protéinurie.

Divers examens permettent de caractériser et de classer les protéines découvertes (38, 45, I5, 55) :

- électrophorèse sur papier, sur acétate de cellulose ou sur gelose.
- cryoprécipitation, thermoprécipitation.
- immunoélectrophorèse sur gélose en présence d'antisérums polyvalents ou monospécifiques.

- dosage des Immunoglobulines (MANCINI).
- identification de la protéine pathologique par filtration sur colonne de Séphadex ou par chromatographie.
- appréciation du poids moléculaire par ultracentrifugation analytique.
- identification des résidus N terminaux.
- détermination de la sous-classe de la protéine pathologique.
- immunofluorescence des Immunoglobulines intracytoplasmiques.
- biosynthèse.

La protéine ainsi définie peut entrer dans divers cadres nosologiques que l'on a regroupés (WALDENSTROM) sous le terme général de gammapathies monoclonales.

A) MYELOME MULTIPLE :

Il reste une formation monoclonale de protéine pathologique ayant tous les caractères d'une immunoglobuline normale (42).

On décrit 5 types de myélome :

- IgA
- IgG
- IgD
- IgE
- Myélome à chaînes légères avec production de protéine de Bence Jones.

B) MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM :

La protéine est de type IgM et peut coexister avec une cryoglobuline.

C) MALADIE DES CHAINES LOURDES :

Elles sont caractérisées par la production monoclonale d'une immunoglobuline pathologique correspondant à une chaîne lourde ou à un fragment de chaîne lourde sans chaînes légères. On en connaît actuellement trois types qui semblent avoir en commun une infiltration variable du système lymphoplasmocytaire.

I - Maladies des chaînes lourdes gamma ou Maladie de Franklin. Elle possède le facteur clinique le moins constant mais on note dans de nombreux cas l'existence d'un lymphome malin d'évolution rapide.

2 - Maladie des chaînes lourdes alpha (SELIGMANN, 43). Elle se présente comme un lymphosarcome diffus du tractus intestinal avec grand syndrome de malabsorption chez un sujet jeune d'origine souvent méditerranéenne. Mise à part une observation (39) de rémission clinique biologique et anatomique, l'évolution se fait vers la mort en un à quatre ans, avec des rémissions spontanées possibles, dans un tableau de cachexie.

3 - Maladie des chaînes lourdes mu (Forte). Trois cas ont été rapportés (2, I8, 3I). La protéine accompagne une leucémie lymphoïde chronique de survie élevée sans adénopathies superficielles avec dans deux cas une amylose associée.

Il semble que cette maladie soit relativement fréquente dans le cadre des leucémies lymphoïdes chroniques.

Toutes les dysglobulinémies n'ont pas une évolution maligne.

GAMMAPATHIES MONOCLONALES "SECONDAIRES" :

On retrouve assez fréquemment des paraprotéines monoclonales au cours d'affections générales diverses.

- Leucémies lymphoïdes chroniques.
- Lymphoréticulosarcomatoses.
- Syndrome d'Aldrich et autres agammaglobulinémies.
- Affections auto-immunes : Maladie lupique, syndrome de Gougerot-Sjögren, Purpura thrombopénique idiopathique.
- Polyarthrite chronique évolutive.
- Amylose.
- Suppurations chroniques, surtout biliaires et urinaires.
- Maladies parasitaires.
- Cirrhoses.
- Cancers épithéliaux. Mais la fréquence de cette association n'est pas statistiquement significative.

Les problèmes posés par ces paraprotéines ne sont pas résolus. Sont-elles produites par un clone plasmocytaire "contrôlé" , sont-elles une forme latente de myélome ? Sont-elles dues à une réaction plasmocytaire ?

GAMMAPATHIES MONOCLONALES "BENIGNES" :

Elles sont de plus en plus fréquentes, de l'ordre de 3 % chez les sujets âgés, en raison vraisemblablement de l'accroissement des électrophorèses et des immunoélectrophorèses.

Il n'existe aucune symptomatologie clinique ni biologique de myélome multiple :

- pas de lésions osseuses
- pas de plasmocyte médullaire
- pas d'augmentation de la vitesse de sédimentation.

On note la présence d'une dysglobulinémie sérique en bande étroite, monoclonale, à un seul type de chaîne légère. Les paraprotéines observées ont des caractères identiques aux protéines myélomateuses, mais leur taux est peu élevé et n'augmente pas au cours d'examens successifs. Il n'existe pas de diminution franche des immunoglobulines normales. On ne retrouve pas de protéinurie de Bence Jones. Il peut être intéressant d'effectuer une recherche immunoélectrophorétique chez les membres de la famille.

-:-

CHAPITRE III

NOTRE OBSERVATION

Madame VAU....., 56 ans, cultivatrice, est adressée en Février 1970 à la consultation du service de Rhumatologie du C.H.U. de Caen, pour un syndrome polyarticulaire qui a débuté brutalement en Novembre 1969 par des arthralgies diffuses, symétriques avec signes inflammatoires locaux atteignant les chevilles, les genoux, les métacarpes, avec impotence fonctionnelle absolue.

Ces douleurs ont disparu spontanément en deux à trois jours; la malade dit n'avoir pas pris d'Aspirine.

Quinze jours plus tard, nouvelle poussée douloureuse qui dure cinq à six jours avec douleurs costales et lombaires.

La malade est hospitalisée le 6 Avril 1970.

Température oscillant entre 37° et 38°5. Bon état général. Discrète asthénie. Amaigrissement de 3 Kgs.

Pas d'adénopathies superficielles, pas d'hépatosplénomégalie. La cavité buccale est normale.

Les poignets, les genoux, les chevilles sont chauds, douloureux, avec limitation très importante des mouvements articulaires. Il n'existe pas d'épanchement intra-articulaire.

Dans les antécédents de la malade, on note une amygdalectomie en I920 et 9 grossesses avec 9 enfants vivants.

Alors que la clinique oriente le diagnostic vers une polyarthrite rhumatoïde, les examens complémentaires vont sensiblement modifier notre point de vue.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Données rhumatologiques :

La radiographie du squelette est normale ainsi que la scintigraphie osseuse au Strontium 85. Pas de déminéralisation ni de géodes.

La biologie est peu démonstrative :

- Vitesse de sédimentation moyennement augmentée : 4I/82/99.
- Réaction de Waaler rose et test au Latex : négatifs.
- Test des rosettes rhumatoïdes positif. Cet examen se négativera par la suite.
- Recherche des cellules de Hargraves et des anticorps anti-nucléaires négative à plusieurs examens.
- Complément augmenté.
- Uricémie : 30 mg.
- Calcémie : 95 mg Phosphorémie : 32 mg.
- Phosphatases alcalines : 2,3 U.

La biopsie de synoviale du poignet montre une légère fibrose avec de nombreux néo vaisseaux inflammatoires. L'infiltrat est modéré, limité à quelques histiocytes et lymphocytes. Le revêtement de surface est hyperplasique. On note quelques rares zônes de dépôt fibrinoïde superficiel. L'aspect histologique n'est pas évocateur d'une polyarthrite rhumatoïde. Synovite modérément inflammatoire et non spécifique.

II) Données hématologiques :

Hémogramme :

- Hématies	4 I00 000
- Plaquettes	240 000
- Leucocytes	3 700
- Polynucléaires neutrophiles	4I %
- " éosinophiles	I %
- Lymphocytes	54 %
- Monocytes	4 %

Cette discrète leucopénie est retrouvée régulièrement en dehors de tout traitement. Il n'y a pas d'anomalies cellulaires.

Myélogramme sternal :

Frottis pauvre en raison de souillures sanguines. L'étude a porté sur les régions les plus riches en cellules :

- cellules réticulaires 5 %
- plasmocytes 9 %

Les autres éléments sont en proportions normales.

Présence d'un petit nombre de cellules réticulaires et de type plasmocytaire présentant de nombreuses dystrophies.

Plasmocytes de type lymphocytaire. Noyaux à chromatine irrégulière. Certains sont nucléolés, boursouflés. Eléments très évocateurs d'un plasmocytome (Docteur LANIECE).

Ces dystrophies ne seront pas retrouvées sur les myélogrammes ultérieurs où l'on notera une plasmocytose modérée avec léger excès de lymphocytes, certains ayant un assez grand cytoplasme basophile.

- MAI I970 (sous traitement chimiothérapique) :

2I % de plasmocytes normaux.

- SEPTEMBRE I970 (traitement par la Prednisone uniquement) :
  I2 % de plasmocytes normaux.

- DECEMBRE I970 (Hôpital SAINT-LOUIS) :
  2 % de plasmocytes normaux sur lesquels ont été effectués des recherches en immunofluorescence qui ont montré la production d'une protéine pathologique.

- AVRIL I97I (aucun traitement) :
  2 % de plasmocytes normaux.

Les autres éléments médullaires ont toujours été normaux.

Biopsie médullaire :

Pas d'infiltration lymphocytaire nette.
Pas d'adénopathies médiastinales.
La lymphographie était impossible en raison d'une phlébite.
La scintigraphie hépatique et splénique était normale.

III) Etude des Immunoglobulines :

Les études répétées des protéines sériques et urinaires ont été effectuées pendant tout le cours de la maladie, les unes au Laboratoire de Pédiatrie du C.H.U. de Caen, les autres, que nous retrouverons au sous-chapitre "Etudes Spéciales", au Laboratoire d'Immunochimie du Centre François Hayem à Paris.

AVRIL I970 :

Protidogramme :

- Protides totaux	73 g/l
- Albumine	43 %

- Alpha I globulines 4 %
- Alpha 2 globulines IO %
- Bloc Beta Gamma 43 %

Il est impossible de dissocier Beta et Gamma globulines.

Immunoélectrophorèse des protéines sériques :

Protéine pathologique de type IgG (++)
IgG normales diminuées
IgA (I,40 g/l) et IgM (0,44 g/l) à la limite inférieure de la normale.

Il n'est pas possible de préciser le type de la chaîne légère.

Immunoélectrophorèse des protéines urinaires, après concentration :

Protéine pathologique IgG très abondante à chaîne légère lambda probable.
Pas de protéinurie de Bence Jones.

La découverte de cette protéine pathologique, associée aux anomalies cellulaires du premier médullogramme sternal, fait envisager le diagnostic de myélome multiple comme très probable.

Mais dans les semaines suivantes, plusieurs éléments vont faire discuter ce diagnostic.

Tout d'abord :

L'absence d'image osseuse, les phénomènes articulaires nets, le test des rosettes positif, la normalisation cytologique des médullogrammes.

Ensuite, la stabilité du taux de la protéine pathologique et des immunoglobulines normales (bien qu'elles

soient nettement diminuées).

Malgré l'aspect immunochimique très évocateur d'un plasmocytome, on pense alors à une polyarthrite rhumatoïde avec protéine pathologique et la malade sera traitée par IO mg de Prednisone de Juillet à Décembre I970. A cette date, l'utilisation d'antisérums anti Fc et anti Fab permet d'évoquer le diagnostic de maladie des chaînes lourdes gamma. Il sera confirmé par le Professeur SELIGMANN qui réalisera par ailleurs des études spéciales de la protéine pathologique.

ETUDES SPECIALES DE LA PROTEINE VAU....

Professeur SELIGMANN*

I) METHODES :

Les électrophorèses du sérum et des urines concentrées ont été effectuées en gélose ou sur acétate de cellulose. L'analyse immunoélectrophorétique a été faite selon la technique classique en gélose, en tampon véronal pH 8,2, force ionique 0,05, à l'aide d'anti-sérums polyvalents et mono-spécifiques préparés dans notre laboratoire. Le dosage des immunoglobulines normales du sérum a été effectué selon la technique de Mancini.

La protéine pathologique du sérum a été purifiée selon deux procédés. Dans le premier de ces procédés, le sérum de la malade a d'abord été filtré sur colonne de Séphadex G 200 en tampon Tris HCI 0,I M, pH 8, NaCI I M; l'étude immunochimique des fractions obtenues a montré que la protéine pathologique était présente en petites

* Laboratoire d'immunochimie - Centre François Hayem, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

quantités dans le second pic et en grandes quantités dans le troisième et dernier pic. Les fractions correspondant à ce troisième pic ont été rassemblées et ont été soumises à une chromatographie sur colonne de diethylamino-ethyl-cellulose en tampon phosphate 0,02 M, pH 7. La protéine pathologique purifiée a été recueillie dans les premiers tubes.

Le deuxième procédé a consisté à l'inverse à effectuer dans un premier temps une chromatographie sur colonne de diethylamino-ethyl-cellulose en tampon phosphate 0,02 M, pH 7, puis passage du même tampon additionné de NaCI 0,I M. La protéine pathologique était présente dans le pic obtenu avant l'addition de NaCI et la préparation était, bien entendu, contaminée par des IgG normales. Dans un deuxième temps, ces fractions contenant la protéine pathologique ont été rassemblées et filtrées sur une colonne de Séphadex G 200 en tampon Tris HCI 0,I M pH 8, NaCI I M. On a obtenu deux pics, le premier contenant les IgG normales et une petite quantité de la protéine pathologique, le deuxième contenant dans les fractions correspondant au sommet du pic et à sa portion descendante la protéine pathologique pure. Ce deuxième procédé a donné de meilleurs résultats que le premier.

L'appréciation du poids moléculaire du monomère de la protéine pathologique du sérum a été effectué par électrophorèse de la protéine purifiée et alkylée en gel de polyacrylamide en présence de sodium dodécyl sulfate selon la technique de MAIZEL avec marqueurs.

La sousclasse de la protéine pathologique a été déterminée par des anti-sérums spécifiques préparés dans notre laboratoire et par des anti-sérums aimablement fournis par le Docteur P. SCHUR.

Les résidus N terminaux ont été identifiés par la méthode de dansylation et caractérisée selon WOOD et WANG par chromatographie en couche mince sur gel de polyamide.

Les techniques utilisées pour la recherche par immunofluorescence d'immunoglobulines intracytoplasmiques et les immunoglobulines liées à la membrane des cellules, ainsi que les méthodes d'étude de la biosynthèse de la protéine pathologique ne seront pas décrites.

II) RESULTATS :

Le sérum de cette malade a été étudié en Janvier et Février I97I. La protidémie est de 63 g/l.

A l'électrophorèse en acétate de cellulose ou en gelose, on constate une hypoalbuminémie modérée (35 g/l), une hypogammaglobulinémie (6 g/l), et dans la zône des Beta 2 globulines, une tâche anormale ne formant pas un pic étroit et rejoignant les Beta 1 globulines. C'est dans cette zône que l'analyse immunoélectrophorétique avec un immunsérum polyvalent met en évidence une anomalie franche de la ligne de précipitation des IgG avec présence d'une ligne de précipitation hétérogène en excès d'antigène en dedans de laquelle ont voit la ligne de précipitation des IgG normales résiduelles. L'étude avec des immunsérums monospécifiques montre que ce constituant anormal précipite avec un sérum anti-chaînes lourdes gamma et ne réagit pas avec les sérums anti-kappa ou anti-lamda.

La protéine pathologique n'est pas présente dans le sérum sous forme de polymères de haut poids moléculaire : après filtration du sérum sur colonne de Séphadex G 200, la quasi totalité de la protéine pathologique est présente dans le troisième pic. Le monomère de la protéine pathologique purifiée a un poids moléculaire d'en-

viron 28 000. La protéine pathologique appartient à la sous-classe gamma 1 comme l'ont prouvé des expériences de double diffusion en milieu gélifié effectuées avec des anti-sérums spécifiques de chaque sous-classe. D'autres expériences de double diffusion, effectuées avec des immunsérums spécifiques anti-thaînes gamma normales ont confirmé que les IgG normales donnent une ligne de précipitation qui éperonne sur celle donnée par la protéine pathologique. Cet éperon n'est pas dû au fait que la protéine pathologique appartient à la sous-classe IgG 1 car une globuline myélomateuse IgG 1 donne un éperon semblable. Certains déterminants antigéniques des chaînes gamma 1 normales sont donc absents sur la protéine pathologique.

L'identification des acides aminés amino-terminaux de la protéine pathologique effectuée par Madame Edith MIHAESCO a donné le résultat suivant :

His ++++ et Lys ++++.

Cette protéine n'est pas particulièrement riche en glucides. Les dosages aimablement effectués par le Docteur CLAMP (Bristol) par chromatographie en phase gazeuse ont donné les résultats suivants :

fucose 4 Nmoles/mg, mannose 95 Nmoles, galactose 64 Nmoles/mg, glucosamine 65 Nmoles/mg, acide sialique II Nmoles/mg.

Le taux des immunoglobulines A et M dans le sérum est modérément diminué : IgA 0,65 mg/ml, IgM 0,58 mg/ml.

La protéinurie est de 0,04 mg/ml seulement. Cependant, après concentration, on constate à l'électrophorèse des urines et à l'analyse immunoélectrophorétique que la protéine pathologique représente l'essentiel de cette petite protéinurie.

L'étude par immunofluorescence des cellules mé-

dullaires a montré que 8 % des cellules nucléées (plasmocytes, grands lymphocytes et cellules lymphoplasmocytaires) donnaient une immunofluorescence intracytoplasmique positive pour les déterminants des chaînes gamma et négative avec les immunsérums anti-kappa et anti-lambda. L'immunofluorescence sur suspension de cellules vivantes n'a pas montré de chaînes d'immunoglobulines de membrane décelables à la surface de ces cellules.

Les études de biosynthèse ont confirmé l'absence de synthèse de chaînes légères et ont montré que dès les stades les plus précoces de la biosynthèse, la principale protéine intracellulaire réagissant avec les immunsérums anti-gamma avait un poids moléculaire de 7I 000 qui après réduction et alkylation tombait à 36 000. Dans les échantillons les plus précoces, il existait avant toute réduction un petit pic correspondant à une chaîne polypeptidique ayant ce poids moléculaire de 36 000. Dans le matériel secrété par les cellules en culture et présent dans le surnageant, le pic principal correspondait à une protéine ayant un poids moléculaire de 7I 000.

AUTRES EXAMENS :

La biopsie de muqueuse rectale n'a pas montré d'amylose.

Le caryotype était normal (46 XX).

EVOLUTION ET TRAITEMENT :

De Février à Décembre I970, la malade est traitée par Melphélan et Cyclophosphamide associés à la Prednisone, puis par la Prednisone seule (I0 mg/jour). La température se normalise et les signes articulaires disparais-

sent. Mais ils récidivent à l'arrêt de la corticothérapie.

Le 3 Décembre I970, la malade est hospitalisée pour une augmentation rapide du volume de l'abdomen avec apparition de pollakiurie. Pas de métrorragies.

L'examen découvre une masse utérine. Une laparatomie exploratrice est pratiquée. Utérus d'aspect fibromateux. Hystérectomie totale avec les annexes. Il ne semble pas exister d'envahissement local.

- Compte-rendu histologique (Professeur ROUSSELOT)

Sarcome leïomyoblastique du myomètre.

L'utérus mesure I6 cm x I4 cm x I5 cm. Le myomètre est le siège d'une tumeur de I4 cm. de diamètre, refoulant l'endomètre adjacent, déviant la cavité et formant un prolongement polypeux intra-cavitaire de 5 cm de long et de I,5 cm de diamètre.

Histologiquement, prolifération d'éléments fusiformes ou globuleux présentant des atypies et surtout de nombreuses mitoses. Myomètre largement envahi mais non dépassé. Endomètre atrophique. Le col présente une inflammation chronique de l'endocol avec hyperplasie du revêtement. Exocol de structure normale.

Annexes atrophiques non envahies.

Au quatorzième jour après l'intervention, apparition d'une fistule vésico-vaginale.

Le cours de la maladie va être marqué par l'évolution de ce sarcome utérin.

En Novembre I97I, apparaissent des signes de compression pelvienne et on découvre une métastase pulmonaire.

La situation articulaire reste inchangée. Il n'existe aucune adénopathie superficielle ou médiastinale. Le foie et la rate sont normaux.

La malade décède chez elle en Mai 1972.

Il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

Ce tableau résume l'évolution des signes biologiques

	0	6 mois	1 an	18 mois	2 ans
Hémoglobine	10,7 g	9 g	10 g	9 g	9 g
Leucocytose	3 700	2 000	3 600	3 700	6 000
Plasmocytes	9	21	12	2	
Lymphocytes (Moëlle)	6	15	21	7	
V.S.	41-82	16-40	52-92	74-120	
Protéines gr/l	70	70	63	67	61
IgA gr/l	1,40	1,16	0,65	1,32	1,40
IgM gr/l	0,44	0,36	0,56	0,56	0,78
Protéine pathologique	+	++	++	++	++
Waaler rose et Latex F II	-	-	-	-	-
Rosettes rhumatoïdes	++		-		-

Cette observation est donc celle d'une femme de 56 ans, sans antécédents pathologiques notables, chez laquelle le bilan biologique d'un syndrome polyarticulaire d'allure inflammatoire permet la découverte d'une protéine pathologique de type IgG.

Le diagnostic de Maladie de Kahler, un instant probable, fait place à celui de gammapathie monoclonale s'accompagnant d'une polyarthrite, avant d'être celui de Maladie des chaînes lourdes gamma.

L'évolution de la maladie est marquée par l'apparition d'un sarcome utérin, un an après les premiers signes articulaires.

-:-

CHAPITRE IV

REVUE DE 22 CAS DE LA LITTERATURE

OBSERVATION N° I FRANKLIN et COL. (I8)

Observation d'un homme noir de 44 ans, hospitalisé en Avril I962 pour un tableau d'adénopathies généralisées volumineuses, donnant en particulier un aspect en "cou de taureau".

Il n'existe pas d'antécédents familiaux ni personnels notables.

A l'examen, le foie et la rate ne sont pas palpables. Pas de fièvre. Ulcération de la base de la langue.

Les divers examens sanguins sont normaux, mise à part la présence de cellules vacuolées dans le sang.

Médullogramme : quelques plasmocytes et lymphocytes atypiques.

Biopsie de la masse cervicale : cf. Etudes spéciales.

Nouvelle hospitalisation pour augmentation brutale du volume des adénopathies cervicales, accompagnée de dyspnée et de dysphagie. Par ailleurs, anorexie, amaigris-

sement, fièvre, sueurs nocturnes.

EXAMEN :

- adénopathies.
- oedème du palais
- foie et rate non palpables
- fond d'oeil : chorio-rétinite.

Biopsie ganglionnaire : cf. plus loin.

On évoque le diagnostic de toxoplasmose et on traite le malade comme tel. Mais le traitement doit être arrêté en raison de troubles hématologiques.

Après deux mois d'hospitalisation, tableau d'infarctus splénique et d'hypoprotidémie.

Electrophorèse des protéines sériques :
- diminution de l'albumine
- disparition des gamma globulines
- pic homogène Béta, retrouvé dans les urines

Recherche de P.B.J. négative.

On entreprend un traitement par les Moutardes à l'azote.

L'évolution est marquée par l'apparition de 8 pneumonies.

I963 : Splénomégalie d'évolution rapide, traitement par le Cobalt. Puis apparition d'une raideur matinale des genoux et des poignets, sans signes inflammatoires.

En Mai I963, ponction de moëlle. Nombreux plasmocytes et lymphocytes atypiques.

En résumé, malade présentant un tableau de polyadénopathies d'origine indéterminée avec paraprotéine, et après un an d'évolution, splénomégalie avec infarctus splénique, pneumonies à répétition et ulcération linguale.

Il n'existe au départ aucun désordre dans la formule sanguine.

Les diverses biopsies ganglionnaires ne montrent que des cellules réticulées.

Ce ne sont que les études spéciales pratiquées sur le sang et les urines qui permettront d'étiqueter cet ensemble de symptômes.

ELECTROPHORESES :

- Dans le sang : on note sur les électrophorèses successives la diminution de l'albumine et la diminution puis la disparition des gamma globulines qui sont remplacées par une paraprotéine dans la région comprise entre Beta et Gamma globulines.

- Les urines : contiennent la même protéine (0,5 à I g/l).

ULTRA-CENTRIFUGATION :

Protéine plus lente que les globulines.

ISOLEMENT DE LA PROTEINE SERIQUE ET URINAIRE :

L'électrophorèse de zone sur polyvinyl et la chromatographie sur DEAE cellulose montrent :

Pic sérique compris entre 3,7 et 3,85 donc légèrement supérieur aux chiffres de 2,5 à 3,55 généralement trouvés avec les P.B.J.

Par ailleurs, pour les globulines normales, la constante de sédimentation était de 6,5 en Octobre. Cette protéine différait des P.B.J. par son taux sérique élevé.

Par ailleurs, les différentes expériences avec les deux types antigéniques de P.B.J. connus montraient une réaction de non identité.

Réaction de non identité avec I9 S. et gamma 1 A globulines.

Réaction d'identité partielle avec 7 S.

Réaction d'identité complète avec la partie de la molécule qui possède le plus de chaînes lourdes (fragment B sur la lyse papaïnique.

Les protéines étaient identiques aux chaînes H des globulines 7 S.

La protéine pathologique se trouve ainsi caractérisée :

I) Poids moléculaire 53 000 ± 2 000
2) Présence de deux chaînes peptidiques.
3) Présence d'une partie exceptionnellement importante d'hydrates de carbone (2I %).
4) Facteurs génétiques
   Protéine Gm (a - b + e +) InV (A - b -).
5) Analyse des fragments après digestion trypsinique, similarité étroite entre fragment B et chaînes H.
6) Digestion enzymatique pour la Papaïne
   2 constituants majeurs :
   - 60 % à C S de 3,7
   - 20 à 30 % à C S de I hétérogène.

ANATOMO-PATHOLOGIE :

A part les deux dernières ponctions de moëlle, tous les autres examens ont été pratiqués avant la découverte de l'anomalie biochimique.

I) Le premier échantillon était un fragment de parotide (Avril 1962).

Une partie du tissu prélevé était normale, mais la plus grande partie était constituée d'un infiltrat dense de petits lymphocytes et des foyers disséminés de grandes cellules mononucléées avec éosinophilie discrète, cytoplasme finement granulé et vacuolé, noyaux ovalaires ou lobulés avec généralement un seul nucléole. Ces cellules ressemblaient à des cellules réticulaires bénignes et elles étaient de morphologie identique et de répartition identique aux cellules observées dans les échantillons biopsiques ultérieurs de la langue et des adénopathies. Il n'existait pas de plasmocytes dans les infiltrats.

2) La biopsie de la petite ulcération de la base de langue pratiquée le même jour montrait une ulcération chronique de la muqueuse avec les mêmes foyers de cellules réticulées à la base de l'ulcération que ceux découverts dans le fragment de parotide.

3) La ponction de moëlle du 18 Avril montrait des plasmocytes ou des lymphocytes atypiques et quelque peu immatures constituant 2 % des éléments médullaires. Ces cellules avaient une chromatine nucléaire plus étalée et une taille plus grande que les cellules matures.

Les petites vacuoles cytoplasmiques qu'on retrouve dans beaucoup de cellules ne prennent pas la coloration de Schiff.

4) L'examen du sang périphérique à la même date montrait quelques cellules arrondies qui ressemblaient à des plasmocytes ou à des lymphocytes atypiques. La moitié environ prenait la réaction de Schiff. Les autres cellules blanches du sang périphérique et de la moëlle étaient normales : 51 % petits lymphocytes sanguins, 4 % petits lymphocytes médullaires.

On n'a pas retrouvé de cellules sanguines atypiques depuis Avril bien que leur nombre dans la moëlle ait augmenté.

5) Biopsie ganglionnaire cervicale du 30 Août : capsule intacte avec architecture conservée.

Infiltrat disséminé de cellules réticulées identiques à celles décrites dans les biopsies de langue et de parotide.

On retrouve des plasmocytes en petit nombre disséminés, et généralement de type adulte.

Il n'existait ni cellules géantes ni nécrose.

Les recherches de B.K., de bactéries et de champignons sont négatives.

La moitié des cellules réticulées, environ, prenait la réaction de Schiff et présentait un matériel intra-cytoplasmique résistant aux diastases. Les glycoprotéines apparaissaient la plupart du temps comme des dépôts cytoplasmiques diffus, non granuleux. Dans quelques cellules cependant, elles se trouvaient soit en bande, soit en dépôts discrets, ovoïdes. La fixation au formol de ce ganglion (les autres ont été fixés au Bouin) permet une coloration au vert de Méthyl.pyronine. Un matériel pyroninophile digéré par la ribonudéase était vu dans le cytoplasme de quelques cellules réticulées.

Dans quelques cellules, le cytoplasme était traversé de bandes non colorées. Dans d'autres il était entouré de vacuoles ovoïdes non colorées. Ces deux colorations histo-chimiques indiquent la présence d'A.R.N. à proximité des dépôts de glycoprotéines.

En résumé : par la coloration de Schiff et celle au vert de méthyl-pyronine, avec digestion par la ribonudéase, on a pu montrer que dans quelques cellules, il existait des dépôts d'A.R.N. à proximité des dépôts cytoplasmiques de glycoprotéine ganglion axillaire gauche du 4 Octobre.

6) Au moment où le malade présente une petite éosinophilie. Infiltrats de cellules réticulées et infiltrat modéré d'éosinophiles et de plasmocytes. Les quelques cellules mononucléées contrastant avec les cellules réticulées en agrégats, par un noyau plus grand plus pléomorphique avec nucléoles plus grands. On ne pourrait affirmer le diagnostic de HODGKIN malgré la présence de cellules pouvant évoquer des cellules de STERNBERG-REED.

7) Deux ponctions de moëlle furent effectuées quand on remarqua de grands dépôts de protéine anormale dans les urines.

- La première le 18 Décembre :

9 % de petits lymphocytes
3 % de plasmocytes et lymphocytes atypiques semblables après Giemsa et R de Schiff à ceux trouvés en Avril.

- Mai 1963 :

24 % de plasmocytes atypiques, identiques à ceux découverts auparavant.
15 % de plasmocytes matures
9 % de lymphocytes dont 2 % de type habituel
7 % atypiques.
R. Schiff généralement négative.

Il faut noter dans ces différents pourcentages la difficulté à reconnaître les plasmocytes atypiques des lymphocytes atypiques.

En l'absence de diagnostic microscopique sur les différentes biopsies, on peut poser plusieurs diagnostics :

- Les amas de cellules réticulées pouvant évoquer une maladie de Letterer-Siewe ou une toxoplasmose.

- Mais aussi une tuberculose et une sarcoïdose.

- Les quelques cellules réticulées atypiques associées à l'éosinophilie peuvent faire penser à un Hodgkin (dans un seul ganglion).

En fait, cet ensemble d'observations peut être mis sous le titre de "réticulo-endothéliome".

Rétrospectivement, il semble que la maladie était présente sous forme latente à la première hospitalisation. Il existait deux types prédominants de cellules :

- plasmocytes
- lymphocytes atypiques dans la moëlle et le sang périphérique
- amas de cellules réticulées dans la parotide et la langue.

Les plasmocytes et lymphocytes atypiques étant suggestifs d'une maladie de Waldenström. Dans les trois ponctions de moëlle ultérieures, quelques cellules pourraient être considérées comme intermédiaires entre lymphocytes et plasmocytes. La plupart d'entre elles peuvent être considérées comme des plasmocytes.

On ne peut dire que le cas rapporté puisse entrer dans les catégories des désordres néoplasiques myéloïdes, lympho et réticulo-endothéliaux.

L'origine des deux types de cellules retrouvées peut être due à la fois à un plasmocyte et à une prolifération de cellules réticulées néoplasique ou réactionnelle.

OBSERVATION N° II OSSERMAN TAKATSUKI (33a).

C'est le cas d'un homme blanc de 69 ans, qui est hospitalisé pour bilan d'adénopathies cervicales et axillaires; d'une hépato-mégalie, d'un érythème avec oedème du palais et de la luette, accompagnés de fatigue, anorexie, amaigrissement et fièvre.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Numération formule sanguine :

- Hémoglobine I4 g
- Leucocytes II 700/ml
  - . plasmocytes 7 %
  - . éosinophiles 5 %
- Plaquettes I80 000

2) Protéinurie :

La recherche de P.B.J. est négative.

3) Protides sanguins : 50 g/l.

4) Electrophorèse des protéines sériques :

Petit pic anormal entre Béta et Gamma globulines.

5) Electrophorèse des urines :

Présence d'albumine, de globulines et d'une para-protéine anormale migrant entre Béta et Gamma globulines.

6) Biopsie d'adénopathie :

Lymphome malin.

7) Ponction de moëlle osseuse :

25 à 30 % de plasmocytes. Prédominance de formes immatures. Eosinophiles : I0 à I5 %.

On institue un traitement par les moutardes azotées. Diminution rapide mais transitoire du volume des adénopathies et amélioration de l'état général.

Traitement par la Prednisone : I00 mg/J et Endoxan : I50 mg/J.

Arrêt de l'Endoxan I5 jours plus tard : hémoglobine à 9,9 g et 3 500 leucocytes.

Aucun changement à l'électrophorèse si ce n'est une diminution de l'albumine.

Dans les six dernières semaines de sa vie, le malade a présenté de nombreux épisodes de pneumonie.

AUTOPSIE :

Adénopathies généralisées. Splénomégalie avec plusieurs gros infarctus spléniques.

La rate et les ganglions étaient envahis par de grandes cellules réticulo-endothéliales immatures, par des plasmocytes et des éosinophiles.

La durée apparente de la maladie a été de 5 mois.

La symptomatologie clinique était celle d'un lymphome malin.

AUTRES EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

I) Biopsie inguinale : aspect de lymphome malin.

2) Ponction de moëlle 25 à 3I % de plasmocytes avec prédominance de formes immatures, I0 à I5 % d'éosinophiles.

Les plasmocytes allaient des cellules rondes immatures à gros noyaux et nucléolées prédominantes jusqu'aux plasmocytes plus matures à rapport nucléocytoplasmique plus bas, chromatine nucléaire et cytoplasme basophiles. Les

zônes de Golgi étaient évidentes dans les formes les plus matures. Quelques noyaux en mitose.

Les études de la moëlle osseuse, des adénopathies et enfin de la rate et du foie montraient la présence de plasmocytes. Augmentation des éosinophiles du sang périphérique.

Mais il n'existait ni anémie, ni leucopénie, ni thrombopénie significatives. Une découverte inhabituelle et inexpliquée fut un oedème et un érythème du palais et de la luette.

Il existait dans le sang et les urines le même pic de paraprotéine migrant entre Béta et Gamma globulines.

L'électrophorèse montrait aussi une diminution notable des globulines normales. Cette hypogamma globuline a certainement joué un rôle dans les épisodes de pneumonie à répétition.

La recherche négative d'une P.B.J. dans les urines fait penser au cas rapporté par FRANKLIN, ce qui fut confirmé par les études immuno et physico-chimiques comme on le verra plus loin.

OBSERVATION N° III OSSERMAN TAKATSUKI (33b)

Observation d'un homme blanc, 7I ans, sans antécédents pathologiques notables.

MARS I957 : Petit nodule cutané de la joue qui grossit pendant six Mois.

SEPTEMBRE I957 : Hospitalisation : examen clinique normal, mis à part le nodule cutané. Pas d'adénopathies. Pas d'hépato-splénomégalie.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hémoglobine II,3 g
- Leucocytes 2 900/ml dont I4 % de polynucléaires éosinophiles.

2) Vitesse de sédimentation : 20.

3) Pas de protéinurie.

4) Protides sériques : 67 g/l.

5) Electrophorèse des protéines sériques :

- diminution de l'albumine sérique et des gamma globulines normales.
- augmentation des Beta globulines sans pic anormal.

6) Biopsie du nodule cutané :

cf. études spéciales.

Les trois mois suivants sont marqués par une asthénie croissante et un amaigrissement de IO Kg.

JANVIER I958 : Splénomégalie (+ 8 cm).

JUIN I958 :

Adénopathies sus-claviculaires et axillaires.
Splénomégalie (+ IO cm).

Hémogramme :

- Hémoglobine IO,7 g
- Leucocytes 3 000/ml
  . éosinophiles I4 %
  . 24 % de formes lymphocytaires ou plasmocytaires dont beaucoup semblaient immatures, avec abondant cytoplasme basophile.

A part la fatigue persistante et les périodes de fébricule, l'état du malade reste stationnaire pendant 9 mois et l'hémoglobine remonte sans traitement à I3 g.

DECEMBRE I959 :

Pneumonie bilatérale.

A l'examen, ulcération douloureuse de la langue, adénopathies généralisées, splénomégalie (+ I2 cm), bord inférieur du foie palpable.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hémoglobine 9,7 g
- Leucocytes 3 500 avec I % d'éosinophiles, jusqu'à I80 avec 38 % d'éosinophiles.

2) Protéinurie : I5 à 20 g/j.

3) Electrophorèse des urines :
Pic homogène de gamma globulines rapides.
Recherche de P.B.J. négative.

4) Protéines sériques : 67 g/l.

5) Electrophorèse des protéines sériques :
Protéine anormale, gamma rapide, homogène, de même mobilité que la paraprotéine urinaire.
Les gamma globulines normales étaient diminuées.

6) Radiographies du squelette :
déminéralisation diffuse.
Pas de lésions ostéolytiques.

7) Ponction de moëlle (souillures de sang) :
IO à I5 % de plasmocytes, augmentation des éosinophiles.

8) Biopsie ganglionnaire :
prolifération de plasmo, lympho, cellules réticulées, éosinophiles.

Dans l'évolution, trois pneumonies à pneumocoques, I pneumonie à staphylocoque et I pneumonie terminale du sommet gauche.

Durée apparente : 3 ans.

La lésion initiale était un nodule cutané constitué d'agrégats de cellules différenciées, pléomorphiques, épithéloïdes, entourées d'éléments lymphocytaires et plasmocytaires et fut classée en granulome atypique.

Dans les mois suivants, apparition d'une anémie avec leucopénie, éosinophilie, hypogamma globulinémie puis d'une hépato-splénomégalie avec adénopathies et fièvre.

Dans le sang on trouve alors de nombreuses cellules immatures de type lympho-plasmocytaire.

Trois mois avant le décès, découverte d'une protéinurie et d'une paraprotéine sérique analogue à la paraprotéine urinaire.

La biopsie ganglionnaire montrait une prolifération de cellules réticulées peu différenciées (ou réticulo-endothéliales), associées à des éléments lymphocytaires et plasmocytaires.

Les cellules qui étaient décrites comme épithéliales dans la lésion initiale et celles de la biopsie ganglionnaire étaient-elles les mêmes ? On ne peut l'affirmer.

OBSERVATION N° IV OSSERMAN TAKATSUKI (33c)

L'observation rapportée est celle d'un homme noir de 49 ans, qui est mort 8 heures après son admission à l'Hôpital.

ANTECEDENTS :

Hypertension artérielle et insuffisance cardiaque.

AVRIL 1960 :

Trois mois avant le décès du malade, apparition d'adénopathies dans les deux régions axillaires.

Admission à l'Hôpital Beckman.

- tension artérielle : 15/10. Cardiomégalie.
- adénopathies cervicales, axillaires, inguinales.
- pas d'hépato-splénomégalie.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

1) Hémogramme :
   - Hémoglobine 10,6 g.
   - Leucocytes 10 800/ml
     . polynucléaires neutrophiles 67 %.

2) Protéinurie : ++. Recherche de P.B.J. négative.

3) Protéines sériques : 78 g/l.

4) Electrophorèse :
   Pic anormal de type myélomateux dans la zône de béta globulines.

5) Ponction de moëlle osseuse :

I5 % de cellules myélomateuses.

6) Radiographies osseuses :

dans les limites de la normale.

Au cours de l'hospitalisation, pneumonie à pneumocoques avec septicémie et arthrite septique du genou gauche.

Le malade est renvoyé en MAI I960 avec le diagnostic de Myélome multiple probable.

Quatre jours avant l'hospitalisation à l'Hôpital Delafield, température à 40°, expectoration blanchâtre, hématurie, dysurie, somnolence.

- pas de signes méningés
- température 40°. Tension artérielle I7/I0.
- les adénopathies ont notablement diminué sans thérapeutique spécifique.
- foie et rate non palpables.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hémoglobine II g
- Leucocytes 6 500/ml
  - . polynucléaires neutrophiles 58 %
  - . lymphocytes : 33 % dont 5 % de formes atypiques
  - . Monocytes : 9 %.
- Plaquettes I48 000.

2) Protéinurie : +++

Pyurie, hématurie.

Colibacilles et staphylocoques blancs.

3) Protides totaux : 82 g/l.

4) Electrophorèse des protéines sériques :

Pic anormal, homogène, dans la région des Beta globulines. Diminution des gamma globulines.

Arrêt cardiaque huit heures après l'admission.

AUTOPSIE :

- Adénopathies généralisées.
- Splénomégalie (+ 4 cm). Pas d'hépatomégalie.
- Infiltration diffuse des adénopathies, du foie, de la rate, des surrénales et de la moëlle osseuse par des éléments plasmocytaires et lymphocytaires immatures et des éosinophiles.

L'envahissement des surrénales peut expliquer la mort subite du patient.

Adénocarcinome de la prostate.

OBSERVATION N° V OSSERMAN TAKATSUKI (33d)

Cas d'un homme blanc de 66 ans, hospitalisé en Septembre I968 pour bilan d'asthénie et d'anémie.

ANTECEDENTS :

- Pneumonie en I943.
- I960 : apparition de fatigue et de sueurs nocturnes.
- Septembre I960 : zona de la fesse droite.
- Octobre I960 : hospitalisation à l'Hôpital de New Jersey.

EXAMEN CLINIQUE :

- Hépatomégalie (+ 4 cm).
  Splénomégalie (+ 8 cm).
- Pas d'adénopathies.
- Purpura du palais.
- Intra-dermo tuberculinique : positive.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hémoglobine I3 g/l.
- Leucocytes 4 500/ml
  . polynucléaires neutrophiles : 75 %
  . lymphocytes : 2I %
  . monocytes : 4 %
- Plaquettes 75 000
- Réticulocytes 2,7 °/₀₀

2) Vitesse de sédimentation : I8.

3) Protéinurie +++. Recherche de P.B.J. négative.

4) Test de Sia : négatif.

5) Radiographies :

- pulmonaires : cardiomégalie
- digestives : transit gastrique normal. Splénomégalie.

6) Ponction de moëlle osseuse dans les limites de la normale.

7) Biopsie hépatique :

Petits foyers de lympho-plasmocytes et de cellules réticulaires. Architecture hépatique normale.

Apparition d'une hépatite trois mois après.

De I960 à I963, persistance de l'asthénie. Aggravation de l'anémie. Augmentation de l'hépato-splénomégalie.

Septembre I963, admission à l'Hôpital Delafield.

EXAMEN CLINIQUE :

Etat cardiaque inchangé.
Une adénopathie axillaire droite.
Splénomégalie + I5 cm.
Hépatomégalie + 4 cm.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hémoglobine 8,5 g

- Leucocytes 3 500
  - polynucléaires neutrophiles 75 %
  - lymphocytes 20 %
  - monocytes 5 %

  A deux reprises on a trouvé 4 % d'éosinophiles.

- Plaquettes : 50 à 90 000

2) Protéinurie +++. Recherche de P.B.J. négative.

3) Protéines sériques : 80 g/l.

4) Electrophorèse des protéines urinaires :
La protéine est presque entièrement composée d'une paraprotéine migrant dans la région des Beta globulines et correspondant à la paraprotéine sérique.

5) Radiographie du squelette :
- Ostéoporose.
  Pas de lésions ostéolytiques.

6) Biopsie ganglionnaire axillaire droite :
Infiltration diffuse de cellules allant en apparence des plasmocytes typiques aux cellules réticulées immatures.

ANALYSE DES PROTEINES SERIQUES DES CAS II, III, IV, V.

I - METHODES UTILISEES :

1) Electrophorèse sur papier

- Tampon Barbital, pH 8,6. Force ionique 0,075. Coloration au Bleu de Bromophénol.

Pour les urines, concentration 20 à 30 f. par dyalyse sur Polyvinyl-Pyrolydone à 25 %.

2) Ultracentrifugation à 20° C.

- Tampon Barbital, pH 8,6. Force ionique 0,I. La solution de référence était la sérum-albumine humaine.

3) Immunodiffusion d'Ouchterlony et Immunoélectrophorèse

Gélose à I %. Tampon Barbital pH 8,6.
Force ionique 0,025.
Anti-sérums utilisés :

- sérum de lapin anti-7 S globuline gamma 2 RAG2
- sérum de lapin anti-PBJ type I RABJI
- sérum de lapin anti-PBJ type 2 RABJ2
- sérum de lapin anti-protéine de Franklin
- sérum de lapin anti-globuline myélomateuse gamma2

4) Digestion papaïnique de la globuline gamma 2 7S.

II - RESULTATS :

1) Ultracentrifugation :

- Cas III et V : S 3,6
- Cas II : S 3,8

Poids moléculaire de 52 à 55 000
(Cas de Franklin : P.M. 53 000).

2) Immunodiffusion d'Ouchterlony

- Interrelation de ces protéines avec les 7 S gamma 2 globulines normales.
- Pas de relation avec les gamma I A et les gamma I M globulines.
- Réaction d'identité partielle entre les globulines gamma 2 7S et les protéines urinaires des cas I et III.
- Réaction d'identité entre protéines des cas I et III et anti-sérum RAG 2.
- Pas de réaction avec les deux antigéniques de P.B.J.

3) Immunoélectrophorèse

Cas V : anti-sérum GAM et RAG 2
Arc anormal dans la région des globulines béta et gamma rapides avec les deux anti-sérums.

Cas IV : Idem.
Diminution ou disparition des gamma globulines normales.
La paraprotéine est retrouvée dans les urines.

4) Digestion papaïnique :

Etude des relations antigéniques des protéines anormales des cas décrits avec les fragments S, F, F' des globulines gamma 2 7S.
Les fragments S sont en relation étroite avec les chaînes L et les P.B.J.
Les fragments sont en relation mais non identiques avec les chaînes H et sans relation avec les P.B.J.

Dans le cas V, la protéine manquait d'un facteur antigénique présent dans les fragments F et les protéines des autres cas.

OBSERVATION N° VI ROPARTZ GUILLEMOT (30)

Le cas rapporté est celui d'une femme de 60 ans, adressée à l'Hôpital de PETIT-QUEVILLY pour bilan d'une anémie sévère.

On note dans les antécédents :

- une laparotomie avec ovariectomie à l'âge de 25 ans,
- un ictère fébrile avec mégacholédoque à 46 ans,
- une pleurésie bilatérale, peut-être tuberculeuse à 57 ans,
- l'apparition d'une hépato-splénomégalie avec amaigrissement à 58 ans,
- un diabète à 59 ans.

OCTOBRE 1966 :

A l'examen clinique :

- pâleur, oedème des membres inférieurs, hydarthrose des genoux.
- hépatomégalie (17 cm). Splénomégalie.

Les examens radiologiques ne montrent ni lésion néoplasique ni atteinte osseuse. Mais les tomographies pulmonaires mettent en évidence des adénopathies intertrachéo-bronchiques.

EXAMENS DE LABORATOIRES :

1) Numération formule sanguine :
- hématies 2,2 M. avec anisocytose
- leucocytes normaux. Pas d'éosinophilie.

2) Vitesse de sédimentation : 15/45.

3) Sidérémie normale.

4) Ponction de moëlle osseuse :

- hyperplasie érythroblastique
- lymphocytose normale
- moins de 0,5 % de plasmocytes qui sont normaux.

5) Protides sériques totaux : 59 g/l.

6) Electrophorèse des protéïnes sériques :

- albumine 45 %
- alpha I globulines 6 %
- alpha 2 globulines 10 %
- bêta globulines 36 %
- gamma globulines 3 %.

7) Protéinurie : 0,55 g/l.

En Janvier 1967, inversion de la formule leucocytaire :

- polynucléaires neutrophiles 36 %
- lymphocytes 58 %
- pas d'éosinophiles.

La malade décède en Janvier 1967.

AUTOPSIE ET EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

Foie, rate et un ganglion mésentérique.

Réticulose maligne : infiltration tumorale. L'aspect des cellules tumorales et leur agencement orientent vers une prolifération maligne de type réticulo-histiocytaire.

Il n'existe ni prolifération ni hyperplasie plasmocytaire.

ETUDES IMMUNOLOGIQUES :

I) A l'électrophorèse, il existe un bloc alpha 2-béta globulines.

2) Immunoélectrophorèse des protéines sériques

Avec un anti-sérum humain normal

- diminution de l'albumine et de la préalbumine.
- arc très important allant de la région Béta I à la ponction cathodique de l'arc gamma G normal.
- diminution des gamma A et gamma M globulines normales.

3) Examen des urines :

Protéinurie : 0,35 g/l. Pas de protéinurie de Bence-Jones.

4) Immunoélectrophorèse des protéines urinaires :

Arc unique de mobilité identique à la protéine sérique pathologique.

5) Ultracentrifugation :

Un seul composant de C.S. 3,9 et de Poids moléculaire 56 000.

OBSERVATION N° VII ELLMAN BLOCH (I6)

C'est le cas d'un homme de 76 ans, sans aucun antécédent pathologique jusqu'en Janvier I966. A cette date, apparition d'adénopathies axillaires avec anorexie, asthénie et amaigrissement.

EXAMEN CLINIQUE :

Pas de fièvre.

Augmentation importante des tissus lymphoïdes amygdaliens et pharyngés.

Adénopathies cervicales sus-claviculaires axillaires, épitrochléennes et inguinales.

Le foie et la rate sont modérément augmentés.

Un nodule prostatique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Numération formule sanguine :

- Hématocrite 34 %
- Leucocytes 22 000
  - polynucléaires neutrophiles 44 %
  - lymphocytes 25 % dont I9 % de lymphocytes atypiques.
  - polynucléaires éosinophiles
  - monocytes 6 %.
- Plaquettes I8 700.

2) Uricémie 96 mg/l

3) Electrophorèse des protéines sériques

Augmentation diffuse des Béta et Gamma globulines.

4) Ponction de moëlle osseuse :

Hyperplasie myéloïde avec augmentation du taux des éosinophiles (IO %) et des lymphocytes.

Certains lymphocytes étaient immatures.

5) Les données de l'examen histologique d'un ganglion inguinal étaient très en faveur d'une maladie de Hodgkin.

6) La ponction à l'aiguille du nodule prostatique montrait un adénocarcinome.

Un traitement est institué par Allopurinol* et Moutardes à l'Azote, et les adénopathies décroissent rapidement.

DECEMBRE I967 :

Nouvelle hospitalisation pour pneumonie lobaire inférieure gauche.

On note une augmentation du volume des adénopathies, du foie et de la rate.

Oedème et érythème du voile du palais et de la luette.

Ascite et oedèmes périphériques.

Neuropathie périphérique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Numération formule sanguine :

- Hématocrite 25 %
- Leucocytes I9 400
  - polynucléaires neutrophiles 65 %
  - polynucléaires éosinophile 6 %
  - lymphocytes I5 % dont 8 % de lymphocytes atypiques et 6 % de petits lymphocytes.

- Plaquettes 86 000
- Réticulocytes 1,2 %

2) Protéines sériques 69 g/l.

3) Electrophorèse des protéines sériques :
- albumine 24 %
- paraprotéines dans la région des gamma globulines.

4) Protéinurie : 30 à 50 mg/J.
Pas de protéinurie de Bence Jones. La même paraprotéine est retrouvée dans les urines.

5) Réaction tuberculinique négative.

6) Radiographie du squelette :
pas de lésions apparentes.

<u>II FEVRIER 1968</u> :

Hyperthermie à 40° avec état de choc et coma.
Bronchopneumonie bilatérale.
Décès.

<u>AUTOPSIE</u> :

Bronchopneumonie bilatérale.

Hépatosplénomégalie. Adénopathies. Plusieurs infarctus spléniques.

L'architecture normale des ganglions et de la rate est complètement détruite, avec infiltrat abondant de plasmocytes, lymphocytes, cellules plasmocytoïdes, de quelques cellules réticulées et d'éosinophiles. De plus, il existe de nombreuses cellules ressemblant aux petits et aux grands lymphocytes, mais avec cytoplasme éosinophile. Aucun de ces éléments ne peut être considéré comme une cellu-

le de Sternberg.

L'adénocarcinome de la prostate ne dépasse pas la capsule de la glande.

ETUDES SPECIALES :

Ont été pratiquées :

- une immunoélectrophorèse des protéines sériques.
- une électrophorèse sur gel de cellulose.
- une étude après digestion papaïnique.
- une électrophorèse de zône
- une ultracentrifugation.

RESULTATS :

- Electrophorèse sur papier :
  présence d'un bloc Béta-gamma.
- Electrophorèse sur gel de cellulose :
  la paraprotéine est composée de 3 bandes distinctes.
- Immunoélectrophorèse :
  le sérum du malade montre un arc de précipitation supplémentaire en marge de l'arc des Gamma G globulines en présence de l'anti-sérum anti-Gamma G.
- Immunoélectrophorèse avec immuns-sérums spécifiques :
  arc de précipitation avec l'anti-sérum anti-Fc.
- Etudes de diffusion sur gélose de la paraprotéine sérique et urinaire isolée.

OBSERVATION N° VIII Z.A. ZAWADSKI (58)

C'est le cas d'un homme noir de 42 ans qui est hospitalisé une première fois en Février 1958 pour un tableau de P.C.E. d'évolution rapide touchant les genoux, les mains et les poignets. Présence de nodules rhumatoïdes et d'une hydarthrose du genou gauche.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

1) Réaction au latex :
positive à la dilution 1/1024.

2) Electrophorèse des protéines sériques :
bande large de Gamma-globulines.

3) Biopsie synoviale :
synovite rhumatoïde.

On institue un traitement par 20 mg de Prednisone par jour.

JANVIER 1959 : Apparition d'une glycosurie.

MARS 1959 : Installation d'un diabète avec diminution de la vision de l'oeil droit.

AVRIL 1962 : amélioration des signes articulaires mais évolution de la rétinite diabétique.

SEPTEMBRE 1966 : douleurs thoraciques droites avec orthopnée et épisodes de dyspnée nocturne.

A L'EXAMEN CLINIQUE :

- anémie
- adénopathies axillaires et cervicales
- foie et rate non palpables
- hypertension artérielle
- diminution de la mobilité du rachis. Contractures des genoux, des épaules et des coudes.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Numération formule sanguine :
- hémoglobine 3,6 %
- réticulocytes I,5 %
- leucocytes 3 I00
- plaquettes 300 000/ml.

2) Fer sérique :
25 µg%. Saturation II %.

3) Electrophorèse des protéines sériques :
diminution des Gamma globulines. Augmentation des Béta globulines (34 %) en bande large.

4) Examens radiologiques : normaux.

5) Ponction de moeëlle osseuse : cf. anatomo-pathologie.

6) Protéinurie par 24 H. I,46 g. Pas de protéine de Bence-Jones.

7) Biopsie à l'aiguille du rein droit :
néphrite chronique d'étiologie indéterminée.

AVRIL I967 :

Nouvelle hospitalisation.

La langue est augmentée de volume. La base du voile est légèrement oedématiée sans érythème.

Foie palpable (+ 2cm). Pas de splénomégalie.

Adénopathies axillaires et inguinales.

Pas de nodules rhumatoïdes.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

- Hémoglobine 7 g.
- Leucocytes et Plaquettes normaux.
- Fer sérique 60 µg%.
- Test au Latex : positif au 1/640.

Le malade meurt le 31 Août 1967 d'une septicémie à Gram négatif avec insuffisance rénale aiguë.

ETUDE DES PROTEINES :

I) Etude des protéines sériques et urinaires :

- Septembre 1966 :
  - *Sérum. Pic large dans la région des Béta globulines.
  - *Urines concentrées. Pic de Béta globulines de même mobilité que celui du sérum P.B.J. négative.

    Ce pic de Béta globulines sera retrouvé sur toutes les électrophorèses des protéines urinaires suivantes.

2) Immunoélectrophorèses

- sériques. Arc anormal de mobilité Béta avec les anti-sérums anti IgG et anti-Fc
- urines concentrées. Avec les anti-sérums anti-IgG et anti-Fc arc de même mobilité.

Il n'y a aucune réaction avec les anti-sérums anti-chaînes légères kappa et lambda.

3) Filtration sur Sephadex G 200

On note trois pics principaux. Les immuno-globulines normales se situent dans les deux premiers pics. Le troisième pic contient une molécule qui porte les facteurs antigéniques IgG. Cette molécule de bas poids moléculaire ne possède pas de chaînes légères et peut correspondre à la paraprotéine de la maladie des chaînes lourdes.

4) Ultracentrifugation :

La constante de sédimentation de la paraprotéine sérique et urinaire est respectivement de 4,I et 4 C.S.

5) Concentration sérique des immunoglobulines sériques :

- IgA : 5,2 mg/ml augmentées
- IgM : I,3 mg/ml normales
- IgG :II,3 mg/ml

Pas de diminution des immunoglobulines normales.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

I) Quatre ponctions de moëlle ont été effectuées sur la crête iliaque :

- prédominance d'éléments granulocytaires et myéloïdes.
- aspect en rouleaux des hématies.
- quelques plasmocytes atypiques (plasmocytes en flammèches avec grandes vacuoles intra-cytoplasmiques).
- 4 à IO % de plasmocytes, adultes pour la plupart.

- le nombre des éosinophiles était normal, mais en de nombreux endroits il existait des contacts étroits entre plasmocytes et éosinophiles.

II) Autopsie :

A) Système réticulo-endothélial :

Nombreux ganglions. Pas de lymphome malin. La moitié des ganglions avaient des sinus remplis de cellules réticulo-endothéliales. Le tissu lymphoïde était atrophique. Les centres germinatifs étaient absents. Les autres cellules allaient des lymphocytes à des cellules intermédiaires plus grandes avec des noyaux plus colorés.

Il existait aussi des cellules de type mastoïde.

Microscope électronique :

- lymphocytes d'aspect mature avec souvent un cytoplasme abondant.
- quelques histiocytes contenaient un appareil de Golgi important et de nombreux granules lysomiaux de taille et de formes irrégulières pouvant correspondre au matériel.

P.A.S. positif.

B) Rate :

150 g. Pulpe rouge, congestive, contenant beaucoup d'hémosidérine.

C) Foie :

Sinus très congestifs. Pas de plasmocytes. Quelques amas d'hémosidérine.

D) Moëlle osseuse vertébrale et sternale :

Hypoplasie granulocytaire. Infiltrat diffus de plasmocytes lymphoïdes allant jusqu'à 10 %

dans certaines plages. Quelques cellules réticulaires médullaires contenaient du matériel intracytoplasmique P.A.S. positif, enzymo-résistant.

E) Reins :

Glomérules envahis de neutrophiles. Sclérose avec dilatation des espaces de Bowman.

F) Abcès prostatique.

OBSERVATION N° IX WAGER RASANEN (50a)

L'observation rapportée est celle d'une femme de 65 ans, porteuse depuis 20 ans d'un syndrome de Sjögren, chez laquelle apparaissent des adénopathies sus-claviculaires droites et une fièvre prolongée.

I) Biopsie ganglionnaire :

Nombreux plasmocytes atypiques aux divers stades de maturation. Corps de Russel.

2) Pas de protéinurie apparente aux examens de laboratoire de routine.

3) Immunoélectrophorèse des protéines sériques :

Arc de précipitation anormal avec les anti-sérums anti-chaînes lourdes gamma.

4) Immunoélectrophorèse des urines concentrées :

Paraprotéine de même mobilité et réagissant avec les mêmes anti-sérums.

5) Electrophorèse des urines sur acétate de cellulose :

Bande étroite correspondant à la paraprotéine qui n'est pas retrouvée dans l'électrophorèse des protéines sériques.

OBSERVATION N° X WAGER RASANEN (50b)

Observation d'un homme de 63 ans, qui a été traité pour six pneumonies dont une avec hémoculture positive au pneumocoque.

Trois ans après :
- bon état général
- splénomégalie
- pas d'adénopathies.

Par la méthode d'Ouchterlony, réaction d'identité croisée en présence d'anti-sérums anti-chaînes lourdes gamma et anti-Fc. Réaction d'identité partielle avec les IgG en présence de sérum anti-chaîne lourde gamma.

Ultracentrifugation :

Les vitesses de sédimentation des paraprotéines urinaires étaient de 4 et 2,8 S, avec un taux de glucides respectivement de IO,2 et I4,I.

OBSERVATION N° XI TSUJI (48)

Le cas rapporté est celui d'une femme de 37 ans.

1963 :

- Hyperthermie brutale avec dyspnée et troubles de la conscience.
- Radiographie pulmonaire : opacité de l'apex du poumon droit.

On porte le diagnostic de tuberculose pulmonaire avec asthme bronchique.

1965 : - ulcère duodénal.

1966 : - cholécystite aiguë. Appendicite.

1967 : - hyperthermie d'origine indéterminée avec vomissements, douleurs de l'hypocondre droit.

EXAMEN : pas d'adénopathies.

LAPARATOMIE EXPLORATRICE :

Adénopathie gastrique.

Anatomo-pathologie du ganglion : perte de l'architecture du ganglion avec, en quelques zônes, envahissement de cellules réticulées. Quelques éosinophiles.

Pas de signes de lymphome malin.

NUMERATION FORMULE SANGUINE :

- leucocytes 2300/ml
  - polynucléaires neutrophiles 9 %
  - lymphocytes 85 % dont 5 % de lymphocytes atypiques.
  - monocytes 4 %.

PONCTION DE MOELLE OSSEUSE :

36 % de plasmocytes évoquant des cellules myélomateuses.

PROTEINURIE :

500 mg/24 H.

Pas de protéinurie de Bence-Jones.

PROTIDES SERIQUES :

86 g/l.

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES :

- albumine 33 %
- alpha I globulines 4,5 %
- alpha 2 globulines 6 %
- béta globulines 3,5 %
- gamma globulines 7 %.

Paraprotéine 46 % comprise entre Béta et Gamma globulines.

RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE :

pas de lésions myélomateuses.

IMMUNOELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES :

Anti-sérums utilisés :

- anti-gamma G, A, M,
- anti-chaînes légères
- kappa et lambda
- anti-Fab et anti-Fc.

La paraprotéine est composée d'une chaîne lourde gamma G.

SYNTHESE :

de la paraprotéine par des cellules de la moëlle osseuse avec incorporation de L leucine et L phénylalanine marquées au C* I4 dans la protéine.

IMMUNOFLUORESCENCE

des cellules de la moëlle osseuse et du sang périphérique en présence de l'anti-sérum anti-chaîne lourde gamma.

ULTRACENTRIFUGATION :

C.S. 3,7 S.

ETUDES IMMUNOLOGIQUES :

Diminution évidente de l'immunité tissulaire et humorale plus marquée que dans les autres désordres immunologiques secondaires de la L.L.C., du myélome, de la maladie de Hodgkin, de la maladie de Waldenström.

OBSERVATION N° XII MASSACHUSSETT'S GENERAL HOSPITAL (7)

L'observation rapportée est celle d'une femme de 62 ans, hospitalisée pour adénopathies.

ANTECEDENTS :

- hospitalisation 3 ans auparavant pour hypoacousie et congestion nasale. Adénoïdectomie (inflammation chronique).
- quatre mois après, ablation d'un polype nasopharyngé. (hyperplasie lymphoïde).
- un mois après, adénopathie sus-claviculaire. Biopsie : inflammation chronique.

Les huit mois suivants ont été marqués par de nombreuses otites moyennes.

- un infarctus du myocarde.
- Un an et demi avant l'hospitalisation, la malade se plaint d'une sensation d'oedème de l'arrière-gorge avec anorexie et amaigrissement de 18 Kg en 10 mois.
  Pas d'enrouement, d'hémoptysie, de dysphagie, de douleurs articulaires.

EXAMEN :

Masse polypoïde de la fosse amygdalienne droite.

Nombreux petits ganglions cervicaux, sous-mandibullaires et axillaires.

Le foie déborde de 4 cm en-dessous du rebord costal. Rate non palpable.

Pas de fièvre.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Numération formule sanguine :

- hématocrite 44 %
- leucocytes 5 800
  - polynucléaires neutrophiles 76 %
  - polynucléaires éosinophiles I %
  - lymphocytes I2 %
  - monocytes 9 %

2) Protides sériques :

65 g/l.

3) Electrophorèse :

Diminution légère des gamma globulines.

4) Electrophorèse des protéines urinaires concentrées 50 fois . Traces d'albumine.

5) Radiographies des mains, du crâne et des sinus normales.

6) Biopsie du ganglion cervical :

perte de l'architecture normale. Grosse infiltration par des lymphocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. Quelques foyers de hyalinisation. Pas de cellules atypiques.

L'année suivante, apparition d'une fatigue croissante et d'adénopathies inguinales et poplitées.

Les électrophorèses desprotéines sériques restent normales.

On note par ailleurs une pneumonie.

EXAMEN : à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation.

Adénopathies cervicales antérieures gauches, axillaires, inguinales.

Un nodule sous-cutané sur l'avant-bras droit.

Oedème du voile du palais et de la luette. Saignement permanent du naso-pharynx.

Augmentation diffuse de la thyroïde.

Hépatomégalie régulière (I5 cm). Rate non palpable.

Température 37°.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Numération formule sanguine :

- hématocrite 40,3 %
- leucocytes 7 200/ml
  - polynucléaires neutrophiles 69 %
  - polynucléaires éosinophiles I %
  - lymphocytes 29 %
  - monocytes I %
- plaquettes 340 000/ml.

2) Ponction de moëlle : normale.

3) Biopsies ganglionnaires : il faut noter la similitude des résultats obtenus.

Disparition de l'architecture ganglionnaire. Infiltration de lymphocytes, plasmocytes et d'éosinophiles. Foyers de hyalinisation ou de dépôts homogènes de substance hyaline dans les zônes périvasculaires. Quelques plasmocytes avaient de gros noyaux dentelés à nucléole important, mais on ne pouvait les assimiler à des cellules de Sternberg.

Dans la dernière biopsie ganglionnaire, il existait des dépôts de hyaline plus denses et plus homogènes ressemblant à des dépôts amyloïdiens avec quelques cellules géantes comme on en trouve dans l'amylose. La coloration au P.A.S. et au Rouge Congo de ces dépôts et de nombreux plasmocytes.

Présence de matière amyloïde à la lumière polarisée.

En conclusion, amylose probable secondaire à un lymphome malin de type probablement lymphoréticulaire.

4) Electrophorèse sur gélose des protéines sériques :
Normale.

5) Electrophorèse des urines concentrées :
Traces d'albumine. Grosse quantité de protéine de mobilité Béta.

6) Isolement de la protéine par sulfate d'ammonium et chromatographie sur cellulose DEAE.

7) Immunoélectrophorèse des protéines sériques :
en plus des globulines en quantité normale, on note un arc de précipitation supplémentaire différent de l'arc des gamma globulines. On obtient le même arc en présence de sérum anti Fc.

Même résultat avec les urines concentrées.

En conclusion, prolifération lymphoréticulaire avec amylose probable et Maladie des Chaînes Lourdes.

OBSERVATION N° XIII DELMAS MARSALET (II)

Cas d'un homme de 56 ans traité depuis I955 pour hypertension artérielle.

JUILLET I970 :

Apparition d'adénopathies sous-maxillaires bilatérales.

Hémogramme : neutropénie. 5 400 leucocytes avec 38 % de polynucléaires neutrophiles.

Extension des adénopathies au territoire sus-claviculaire gauche.

Biopsie ganglionnaire :

Hyperplasie lymphoïde avec hypertrophie des follicules lymphoïdes. Les sinus sont également cellulaires, riches en éléments réticulaires et en cellules circulantes. Mais l'architecture est conservée. Pas d'image de prolifération tumorale.

SEPTEMBRE I970 :

Zona dorsal. Abcès de fesse.

OCTOBRE I970 :

Hémogramme : leucopénie à I 700/ml.

Hospitalisation :

Homme obèse (I04 Kg pour I,70 M.). Excellent état général.
Aucun trouble fonctionnel.

Adénopathies multiples, de volume moyen, fermes, mobiles, non douloureuses, des régions sous-maxillaires et sus-claviculaires gauches. Adénopathies plus petites, axillaires et inguinales bilatérales.

Splénomégalie (+ 5 cm).

Fin piqueté purpurique de l'extrémité inférieure des deux jambes.

Le voile du palais paraît légèrement oedématié.

Radiographies thoraciques :

Elargissement du médiastin moyen et supérieur.

Tomographies frontales :

Adénopathies intertrachéobronchiques, latérotrachéales droites et interbronchiques droites.

Lymphographie :

Augmentation de volume importante de tous les ganglions des chaînes inguinales, iliaques, lombo-aortiques. Micro-piqueté homogène de chaque ganglion. Pas de lacune.

Radiographies osseuses :

Pas de lésions osseuses ni articulaires.

BILAN HEMATOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE :

I) Sur les différents hémogrammes :

Anémie modérée. Leucopénie avec neutropénie. Pas de cellules anormales, mais à certains examens, grands lymphocytes hyperbasophiles. Thrombopénie, d'abord modérée, puis qui va s'affirmer. Hypervolémie plasmatique.

Bilan d'hémostases : T.S. supérieur à I5 mn.
Rétraction du caillot nulle.

2) Médullogramme :

Moëlle riche, sans lymphocytes ni plasmocytes.
Hypertrophie des cellules de la lignée granulocytaire avec troubles de la maturation. Les coloration cytochimiques ne montrent pas d'anomalies.
Phosphatases alcalines leucocytaires normales.

3) Ponction ganglionnaire :

Suc très riche en éléments cellulaires composés en majorité de cellules lymphoïdes normales (83 %), mais 7 % de cellules plasmocytaires typiques et 6 % de lymphocytes plasmocytoïdes.
La majorité des cellules ganglionnaires prennent très fortement la coloration au PAS en grains très nombreux autour du noyau ou en flaques intracytoplasmiques.
Caryotype médullaire normal.

4) Bilan immunologique :

Pas d'anomalies apparentes des antigènes des groupes érythrocytaires. Réaction de Coombs directe négative.
Déficit immunitaire. Absence de tout anticorps contre l'antigène zostérien et contre les antigènes viraux habituels.

ETUDE DE LA DYSPROTEINEMIE :

I) Electrophorèse sur acétate de cellulose :

Pic étroit de mobilité béta 2, absolument identique dans le sérum et les urines.
Taux des protéines sériques : 63 g/l.
Diminution nette des gamma globulines.

2) Immunoélectrophorèse du sérum :

- Anti-sérum humain normal. Les arcs correspondant aux gamma A et gamma M ne sont pas visibles.
  Sur l'arc de gamma G, qui est diminué, se branche un arc anormal en position béta 2 qui donne une réaction d'identité partielle avec les Gamma G globulines. Cette image anormale apparaît plus nettement après purification partielle par précipitation par l'acide caprylique.

- Anti-sérums spécifiques anti gamma G, anti-kappa, anti-lamba, anti-Fab et anti-Fc de gamma G. L'arc anormal n'est révélé que par l'anti-gamma G et l'anti-Fc.

3) Isolement de la paroprotéine :

Chromatographie sur Séphadex G IOO en tampon Tris à pH 8 du surnageant de précipitation par l'acide caprylique. On isole deux pics. Le premier est constitué de gamma G normales et le deuxième par la paraprotéine pure qui n'est révélée en Ouchterlony que par l'anti-Fc des gamma G.

4) Coloration de Schiff des électrophorèses du sérum et de la paraprotéine purifiée.

Celle-ci prend nettement le colorant, attestant la présence d'une copule glucidique sans doute importante.

5) Protéinurie : 0,48 g/l.

6) Electrophorèse des urines non concentrées :

Traces d'albumine et pic de mobilité béta 2 de mêmes caractéristiques que la protéine sérique.

Après concentration des urines à 40 g de protéines par litre, mise en évidence de Transferrine et des immunoglobulines G normales.

7) La paraprotéine urinaire a été isolée par chromatographie sur Séphadex G IOO, tampon TrispH 8.

Elle apparaît très homogène à l'électrophorèse sur acétate de cellulose et prend la coloration PAS. En Ouchterlony, elle n'est révélée que par les anti-sérums anti-gamma G et anti-Fc de gamma G.

8) Ultracentrifugation du sérum et de la paraprotéine urinaire isolée.

Dans le sérum, mise en évidence de deux pics : l'un de constante de sédimentation I7,6 S, qui représente 5 % des protéines, et l'autre, de 3,8 S, qui comprend sans doute l'albumine et la paraprotéine.

Dans les urines, un seul composant de CS 3,OI S. La détermination du sous-type de gamma G montre qu'il s'agit d'un fragment de Fc de gamma G I.

BILAN BIOLOGIQUE GENERAL :

Aucune autre anomalie du bilan rénal, hépatique et métabolique.

EVOLUTION :

Depuis Janvier I97I, le malade reçoit 30 mg/J de D. Cortisone et 5 mg par semaine en IV. de Vincaleucoblastine.

Etat général très satisfaisant. Aucun trouble fonctionnel ni manifestation hémorragique.

Plusieurs épisodes d'infection pulmonaire.

Disparition totale des adénopathies périphériques et diminution nette du volume des adénopathies médiastinales et lombo-aortiques. La splénomégalie a regressé.

Ulcération suppurative des plaies de lymphographie.

Infiltration plus nette du voile du palais et de la luette.

Leucopénie inchangée; plaquette 85 000/ml.

Jusqu'en OCTOBRE 1971, les tracés électrophorétiques et immunoélectrophorétiques sont restés inchangés.

OBSERVATION N° XIV KELLER SPENGLER (27)

L'observation rapportée est celle d'une femme de 64 ans, sans antécédents pathologiques notables.

FEVRIER 1969 :

Au décours d'une bronchite, apparition d'une fatigue grandissante avec anorexie et amaigrissement de 10 Kg.

JUIN 1969 :

Nouvelle hospitalisation. Anémie avec diminution des autres éléments. Leucémie à plasmocytes.
Pas d'hépato-splénomégalie.
Pas d'adénopathies.
Paraprotéine de type IgM.

Amélioration de l'état général sans aucun traitement cytostatique ni cortisonique.

HOSPITALISATION DE DECEMBRE 1969 :

Pâleur importante.
Bouche et pharynx normaux.
Aires ganglionnaires normales.
Débord hépatique (5 cm). Bord lisse et dur.
Rate non palpable.
Pas de douleurs osseuses.

I) Radiographies :

- Pulmonaires : pas d'adénopathies hilaires ni para-trachéales. Comblement du cul-de-sac phrénico-costal gauche.

- Osseuses : pas de lésions ostéolytiques. Petite arthrose vertébrale.

2) Examens de laboratoire :

- Numération formule sanguine :
  . hématies 2,9 M. Réticulocytes 24 °/oo, légère anisocytose.
  . Plaquettes 200 000/ml.
  . Leucocytes I7 à 22 000/ml dont 39 % de plasmocytes PAS positifs avec formes jeunes.
- Vitesse de sédimentation : I47/I5I.
- Ponction de moëlle osseuse (crête iliaque) : foyers de plasmocytes. Le reste de la moëlle est normal.
- Les autres examens biologiques sanguins sont normaux.
- Etude de la coagulation : diminution du Facteur X. Légère hyperfibrinémie.
- Protéinurie : 0,I8 g/l.

EVOLUTION DE LA MALADIE :

Cinq jours après la sortie, état grippal. On découvre une pneumonie.

Développement d'un syndrome toxique et décès. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie.

ETUDES SPECIALES :

I) Electrophorèse sur acétate :

paraprotéine importante dans la zone des gammaglobulines.

2) Immunoélectrophorèse simple et après passage sur Séphadex G 200 :

Paraprotéine massive IgM de type kappa et une autre paraprotéine de type IgG qui est précisée par les anti-sérums monospécifiques. Il s'agit d'une chaîne lourde gamma.

3) Dans les urines, en plus de la paraprotéine, on découvre une protéine de Bence-Jones.

En conclusion, leucémie à plasmocytes avec paraprotéine IgM, protéinurie de Bence-Jones et chaîne lourde gamma retrouvée dans le sang et les urines.

Pas de signes de Maladie de Waldenström.

OBSERVATION N° XV WESTIN et AL. (53a)

L'observation rapportée est celle d'une femme de 75 ans, hospitalisée en Juillet I969 pour adénopathies, hyperthermie et détresse respiratoire.

Antécédents familiaux d'asthme (père et un frère).
Rhinites et bronchites pendant l'adolescence.

Depuis I960, signes de petite insuffisance cardiaque avec hypertension artérielle modérée.

Hospitalisation en I965 pour défaillance cardiaque :

oedèmes généralisés.
Epanchements pleuraux abondants.
Insuffisance cardiaque et respiratoire.
IO 000 leucocytes.
Eosinophilie marquée, retrouvée à la ponction de moëlle osseuse et confirmée par des examens répétés.

Six mois plus tard, épanchement pleural abondant sans signes de défaillance cardiaque.
Les cultures et l'examen cytologique du liquide étaient normaux.

Un an après, apparition d'une neuropathie périphérique. Protéinurie discrète et inconstante.
Les électrophorèses sériques et la vitesse de sédimentation étaient normales.

Avril I968, nouvel examen pour dysphagie.

On découvre un nodule thyroïdien ferme, indolore, accompagné de paquets ganglionnaires satellites.

Malade euthyroïdienne. Pas d'anticorps anti-thyroïdiens.

Biopsie à l'aiguille et biopsie chirurgicale :
infiltration de lymphocytes et de plasmocytes.

Electrophorèse des protéines sériques :
discrète augmentation des béta globulines.

Immunoélectrophorèse :
protéine pathologique de type IgG.

On évoque une thyroïdie chronique. Traitement par Prednisone et L-Thyroxine.

Diminution de la masse thyroïdienne et des adénopathies. Disparition de l'éosinophilie.

JUILLET 1969 :

Détérioration rapide de l'état général.
Dyspnée croissante et hyperthermie.
Adénopathies sus-claviculaires droites et gauches et axillaires gauches.
Hépatosplénomégalie discrète.

Radiographies pulmonaires :
épaississement de la plèvre droite et petits épanchements pleuraux.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :
Hémoglobine II,7

- Leucocytes 7 300
  - cellules flammées 2 %
  - polynucléaires segmentés 64 %
  - monocytes 4 %
  - lymphocytes 30 %
- Plaquettes I20 000
- Réticulocytes 2 %

2) Vitesse de sédimentation : 4 mm

3) Electrophorèse des protéines sériques :
Béta globulines : I,4 g/I00 ml. Présence d'une protéine pathologique.

4) Immunoélectrophorèse :
Cette protéine est une chaîne lourde gamma.
On la retrouve dans les urines concentrées.

5) Ponction de moëlle osseuse :
Légère augmentation des éosinophiles. Pas d'augmentation des plasmocytes. Série lymphocytaire normale.

6) Biopsie d'adénopathies sus-claviculaires :
Aspect de sarcome réticulaire.

Les radiographies du squelette sont normales.

Traitement par fortes doses de corticoïdes et irradiation des adénopathies, puis par Cyclophosphamide.

Pendant les deux derniers mois, cachexie progressive, épisodes fébriles. Pas d'augmentation des adénopathies.

En Novembre, apparition de petites pustules

hémorragiques sous-mammaires qui s'étendent en une pyodermite généralisée à bacille pyocyanique. Les hémocultures sont toujours restées négatives.

Le malade décède en Janvier 1970.

OBSERVATION N° XVI WESTIN et AL. (53b)

Cette femme de 47 ans est hospitalisée en Novembre I969 pour adénopathies et fièvre.

En I955, après une rubéole, apparition d'une dysphagie et d'une fatigue des bras.

Le diagnostic de myasthénie est établi en I957. Traitement par la Néostigmine.

En I962, irradiation du médiastin supérieur (4 400 rads) sans diagnostic certain de thymome. Amélioration des symptômes de myasthénie.

Juillet I968 : fatigue et infections à répétition de l'arbre aérien supérieur.
Examen clinique normal. Discrète leucocytose.

Un an après, nouvelle hospitalisation pour douleurs et tuméfaction de la région parotidienne gauche.
Examen normal.

Les mois suivants sont marqués par une fatigue, une anorexie et un amaigrissement croissants.

Au début de Novembre I969, hyperthermie, sueurs nocturnes profuses et apparition d'adénopathies généralisées.

EXAMEN CLINIQUE :

Malade fatiguée et fébrile.
Masses ganglionnaires rouges, légèrement douloureuses des régions sterno-cléido-mastoïdienne, sus-claviculaires et sous-maxillaires réalisant un aspect en "cou de taureau".

Adénopathies axillaires et inguinales.

Amygdales augmentées de volume, muqueuses pharyngées hyperhémiques.

Débord hépatique (4 cm).

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- hémoglobine II %
- leucocytes 8 900
  - cellules flammées 23 %
  - polynucléaires segmentés 26 %
  - polynucléaires éosinophiles 3 %
  - polynucléaires basophiles I %
  - monocytes 2 %

  43 % de cellules lymphocytaires dont beaucoup avaient un aspect plasmocytaire.
- plaquettes I63 000.

2) Vitesse de sédimentation : 30

3) Protéinurie discrète et inconstante.

4) Electrophorèse de routine :

Augmentation des alpha 2 globulines et protéine pathologique.

5) Ponction de moëlle osseuse :

Augmentation des cellules lymphocytaires, retrouvées à la ponction biopsie du foie.

6) Biopsie de deux ganglions et de l'amygdale gauche :

infiltration diffuse de cellules réticulées et plasmocytoïdes.

RADIOGRAPHIES PULMONAIRES :

Infiltrationsparenchymateuses diffuses. Petits épanchements pleuraux. Pas d'adénopathies hilaires visibles. Discrète splénomégalie aux rayons mous.

Radios du squelette normales.

On évoque une maladie de Hodgkin.

Disparition des infiltrats mais augmentation des adénopathies et fébricule persistante.

Sang périphérique. IO % de cellules plasmocytoïdes.

L'état de la malade se dégrade rapidement. Les amygdales et le voile s'oedématient et provoquent de grosses difficultés à avaler. L'irradiation provoque un soulagement rapide.

DECEMBRE I969 :

Masses ganglionnaires fermes, indolores, mobiles, cervicales, axillaires, inguinales.

Amygdales oedématiées et hyperhémiques.

Hépatomégalie (+ 6 cm), splénomégalie (+ 2 cm).

Electrophorèse sur papier : protéine pathologique dans la région des béta globulines.

Immunoélectrophorèse : protéine à chaînes lourdes gamma retrouvée dans les urines concentrées.

On institue un traitement discontinu de Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide qui procure une amélioration ra-

pide et une diminution des adénopathies et de l'hépatosplénomégalie.

MARS 1970 :

Hyperthermie avec oedème bilatéral des régions parotidiennes.

Petits infiltrats pulmonaires bilatéraux.

Anémie modérée : 68 000 leucocytes. 10 à 20 % de cellules atypiques lymphoïdes ou plasmocytoïdes.

Nouvelle cure de Cyclophosphamide qui procure une normalisation de la leucocytose, un nettoyage des parenchymes pulmonaires, une normalisation des régions parotidiennes.

Cette période dure quelques semaines, après quoi tous les symptômes réapparaissent.

Le dernier mois est caractérisé par des clochers thermiques, une cachexie, des oedèmes, des hémorragies digestives, une ascite, une infection urinaire, une pancytopénie.

Moëlle osseuse désertique avec des zônes de nécrose.

OBSERVATION N° XVII WESTIN et AL. (53c)

Les auteurs ont réexaminé une femme de 70 ans, en raison d'infections respiratoires à répétition.

I955 : Infection urinaire.
I960 : Cholécystectomie.
DEC. I964 : Hospitalisation pour hyperthermie, arthralgies, cystite et rash papulo-vésiculaire après sulfamidothérapie.

EXAMEN CLINIQUE :

Hépatosplénomégalie modérée.
Pas d'adénopathies.
Aspect de lupus érythémateux discoïde du visage.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Hémogramme :
- Hémoglobine 8,9 g.
- Leucocytes 3 600 dont 40 % de lymphocytes
- Plaquettes 260 000
- Réticulocytes 2 %.

2) Vitesse de sédimentation 50-

3) Electrophorèse sur papier :
protéine pathologique entre béta et gamma globulines.

4) Traces de protéines dans les urines.

5) Pas de cellules L.E. à plusieurs examens successifs.

Radiographies pulmonaires :

Petits infiltrats bronchopneumoniques.
Atélectasie de la base des deux poumons.

Radiographies du squelette :

Normales.

Ponction de moëlle osseuse et de rate :

Plasmocytose modérée.

JUILLET 1966 :

Pneumonie lobaire gauche.
Pas d'augmentation de l'hépatosplénomégalie.
Vitesse de sédimentation : 44-
Electrophorèse sur papier : même protéine pathologique.
Immunoélectrophorèse : protéine de type IgG, retrouvée dans les urines concentrées.

On n'a pas pratiqué à cette époque de tests avec les anti-sérums anti-chaînes légères.

Recherche de P.B.J. négative.

Ponction de moëlle osseuse : 8 % de plasmocytes.

Radios du squelette :

Ostéoporose surtout marquée sur les vertèbres lombaires et thoraciques. Tassement de T II.
Pas de géodes.

1967-1968 :

Anémie. Vitesse de sédimentation normale.

Dans les derniers mois de 1970, infections res-

piratoires à répétition.

DEC. 1970 : consultation externe :

- débord hépatique (+ 3 cm) et splénique (+ 4 cm).
- pas d'adénopathies.
- petit érythème des deux joues.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1) Hémogramme :

- hémoglobine 11 g
- leucocytes 4 600
  - polynucléaires neutrophiles 56 %
  - polynucléaires éosinophiles 1 %
  - monocytes 2 %
  - lymphocytes 41 %
- plaquettes 125 000
- réticulocytes 1 %

2) Ponction de moëlle osseuse :

11 % de plasmocytes bien différenciés.

3) Immunoélectrophorèse :

la protéine pathologique est une chaîne lourde gamma.

EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES OBSERVATIONS XV, XVI et XVII

CAS N° XV :

I) Ponctions de moëlle osseuse :

Eosinophilie variée (29 à 42 %), avant la corticothérapie. Lymphocytes et plasmocytes normaux.

2) Thyroïde :

a) Ponction à l'aiguille 1968.

Très peu d'épithélium glandulaire. Nombreux plasmocytes à divers stades de maturation, en règle bien différenciée. Quelques formes intermédiaires entre plasmocytes et lymphocytes. On trouve aussi un petit nombre de petits lymphocytes, de cellules réticulées et d'éosinophiles.

b) Biopsie chirurgicale de l'isthme thyroïdien

Quelques restes atrophiques de follicules lymphoïdes. La plus grande partie de l'échantillon a l'aspect d'un tissu lymphoréticulaire très richement cellulaire. Lymphocytes de maturation variée mêlés à des plasmocytes. Les cellules dominantes sont cependant de grands lymphocytes. Cellules réticulées caractéristiques à grands noyaux. Quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

3) Ganglion sus-claviculaire :

Tissu lymphoréticulaire très cellulaire, dominé par des cellules de type lymphoblastique et des plasmocytes identiques à ceux de la thyroïde. Les lymphocytes infiltrent la capsule et le tissu graisseux périphérique. Le diagnostic évoqué est celui de Lymphome malin.

4) Autopsie :

Adénopathies généralisées. Ganglions péri-thyroïdiens médiastinaux, lombo-aortiques, axillaires et sus-claviculaires. Thyroïde hypertrophiée. Foie et rate de taille normale. Quelques infiltrats broncho-pneumoniques purulents.

CAS N° XVI :

I) Ponction de moëlle osseuse :

Cellules atypiques (2 à IO %), de caractère lymphoïde, à chromatine grossière, parfois nucléolés. Cytoplasme souvent abondant, spumeux, basophile, avec une petite zône périnucléaire. Quelques cellules ayant un aspect de plasmocytes. Pas d'augmentation des éosinophiles.

2) Foie et rate :

Lymphocytes basophiles dans un tissu normal.

3) Ganglion :

L'architecture normale est remplacée par un infiltrat diffus de cellules de type lymphoréticulaire. Les cellules dominantes ont un caractère lymphoïde, probablement grands lymphocytes ou lymphoblastes. Nombreuses cellules réticulaires. Certaines de ces cellules avaient un nucléole ou plus. Pas de cellules de Sternberg-Reed typiques. Quelques plasmocytes matures et quelques éosinophiles.

Tableau de lymphome malin, probablement maladie de Hodgkin.

4) Biopsie ganglionnaire à l'aiguille :

Lymphocytes et plasmocytes à divers stades de maturation, de taille très différente et dont beaucoup

avaient une chromatine grossière, sans nucléole apparent, un cytoplasme basophile et une zône périnucléaire. Beaucoup de cellules de type lymphoblastique à nucléoles bien marqués. Les autres cellules ressemblaient à des cellules réticulées avec un ou deux grands noyaux, des nucléoles, un cytoplasme abondant basophile. Certaines contenaient des inclusions. Quelques éosinophiles.

5) Autopsie :

Adénopathies généralisées avec gros ganglions axillaires, inguinaux, sus-claviculaires, sous-maxillaires médiastinaux et lombo-aortiques.

Splénomégalie (830 g). Infarctus de tailles variées. Hépatomégalie (2 070 g).

Pas de résidus thymiques.

Infiltrat splénique et hépatique par un tissu lympho-réticulaire identique à celui des biopsies précédentes. Quelques éosinophiles. Pas de cellules de Sternberg-Reed.

CAS N° XVII :

I) Ponction de moëlle osseuse :

Lymphocytes (I3 à 2I %) normaux. Augmentation des plasmocytes (7 à I4 %) qui sont matures avec seulement un plus grand polymorphisme, et dans quelques cellules un petit nucléole.

I963 : quelques cellules en flammèches. Certaines avaient un cytoplasme abondant et un caractère plutôt lymphoïde.

2) Rate, biopsie à l'aiguille :

Lymphocytes et plasmocytes matures sans nucléo-

les. Augmentation des plasmocytes matures et quelques cellules réticulées.

Foie :

Epithélium normal. Quelques zônes avec nécrose nucléaire. Invasion fibroblastique et lymphocytaire. Pas de plasmocytose.

OBSERVATION N° XVIII JEDLICKOWA CHURY (25)

Observation d'une femme de 80 ans, hospitalisée le 3 Octobre I968 pour une cholécystite aiguë. Pas d'antécédents familiaux ni personnels notables, excepté une intervention pour kyste de l'ovaire en I955.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Cholécystite typique évoluant depuis 2 ans. Amaigrissement de I5 Kg environ en un an. La veille de l'hospitalisation, exacerbation des douleurs avec vomissements et température à 38°.

EXAMEN :

Subictère conjonctival. Pas de signe de Murphy. Foie débordant de 4 cm.
Rate et ganglions normaux.
Polypnée. Arythmie avec extrasystoles fréquentes. Petit souffle systolique de pointe.
Protéinurie avec bactériurie. Infection urinaire.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Numération formule sanguine :

Hématies 3,5 M/ml
Hémoglobine II,8 g
Leucocytes 7 IOO/ml

2) Electrophorèse des protéines sériques :

Paraprotéine migrant entre béta et gamma globuline.

La malade est à nouveau hospitalisée pour zona ophtalmique et fracture du col du fémur.

OCTOBRE 1969 :

Poussées d'asthme cardiaque.
Oedèmes bimalléolaires.
Hospitalisation.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

1) Numération formule sanguine :

Hématies 3,8 M
Hémoglobine 12,5 g
Leucocytes 4 900
. polynucléaires neutrophiles 56 %
. monocytes 2 %
. lymphocytes 42 %
Plaquettes 120 000

Quelques lymphocytes de type jeune et légèrement P.A.S. positifs.

2) Ponction de moëlle osseuse :

Augmentation des lymphocytes, plasmocytes et cellules réticulaires. Les plasmocytes étaient de type mature et immature et formaient çà et là des grappes. Les plasmocytes, pour la plupart, étaient P.A.S. positifs.

3) Radiographies osseuses :

Ostéoporose diffuse sans lacunes osseuses.

JANVIER 1970 :

Infection respiratoire post-grippale avec anorexie, nausées, fatigue générale.

Pas de splénomégalie. Pas d'augmentation de volume des adénopathies. Foie débordant de 2 cm.

Protéinurie avec bactériurie et leucocyturie.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

I) Numération formule sanguine :

Hémoglobine 13,4 g

Leucocytes 4 600/ml

- polynucléaires neutrophiles 46 %
- monocytes 13 %
- lymphocytes 38 %

2) Vitesse de sédimentation : 82-84.

3) Ponction de moëlle osseuse :

Diminution de l'érythropoïèse avec augmentation des cellules réticulées et des plasmocytes.

Au 2ème jour d'hospitalisation, température à 39°4, pouls à 144-200, Décès.

AUTOPSIE :

Athérome généralisé. Fibrose myocardique.

Stase veineuse. Oedème pulmonaire.

Adénopathies inter-trachéo-bronchiques.

Splénomégalie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

- Adénopathies : tissu lympho-réticulaire de structure habituelle.
- Structure splénique normale, mais aspect de stase. Plaques de hyaline sur la capsule.

- Moëlle osseuse : moëlle jaune. Plasmocytes typiques et atypiques d'aspect myélomateux.
  Augmentation du nombre des petits lymphocytes. Diminution du nombre des autres cellules. Mégacaryocytes dystrophiques.
- Structure osseuse normale. Foyers plus ou moins importants de plasmocytes du type déjà décrit et assez grande abondance de cellules de type myéloïde.

  Les plasmocytes de la moëlle osseuse étaient P.A.S. positifs. Cette coloration disparaissait après digestion diastasique.

- Quelques infiltrats plasmocytaires pulmonaires.
- Sinus hépatiques élargis et hyperhémiés. Quelques infiltrats de cellules rondes dans les espaces porto-biliaires. Prolifération conjonctivale avec néo-canalicules biliaires.
- Dépôts protéiniques dans les tubules rénaux. Foyers de hyalinisation dans l'interstitium.
  Glomérules augmentés, avec vide de l'espace intra-glomérulaire. Gros dépôts de protéines.
- Infiltration lympho-plasmocytaire des muscles para-vertébraux autour des vaisseaux.

ETUDES SPECIALES :

I) Electrophorèse sur papier :
Paraprotéine migrant dans la région des Béta globulines.
Diminution des IgA et IgM.

2) Immunoélectrophorèse avec anti-sérums sélectifs :
Paraprotéine à chaînes lourdes gamma, retrouvées dans les urines.

Il n'a pu être pratiqué de recherche du poids moléculaire de la paraprotéine.

OBSERVATION N° XIX (55)

WOODS, BLUMEN STEIN et TERRY rapportent le cas d'un jeune homme blanc de 2I ans qui a été suivi depuis l'âge de 9 ans pour une anémie hémolytique, des infections à répétition et des adénopathies. Il présentait par ailleurs, une hypogammaglobulinémie. Dans les derniers temps de la maladie, sont apparus une embolie artérielle cérébrale gauche, sans doute due à une C.I.A., une cholécystite, un amaigrissement, une protéinurie, et enfin une leucémie à plasmocytes.

ETUDE DE LA PARAPROTEINE :

Il s'agit d'une paraprotéine composée d'une chaîne lourde gamma. Mais cette chaîne lourde présentait un composant antigénique absent du sérum des autres malades à chaîne lourde gamma.

75 % de la protéine examinée avait un poids moléculaire de 40 000 environ, et 25 % un poids moléculaire supérieur à II5 000.

OBSERVATION N° XX ROUESSE et COL. (40)

C'est le cas d'une femme de 75 ans, hospitalisée à l'Institut Gustave Roussy pour suspicion de cancer de la thyroïde : hypertrophie dure du lobe gauche et nombreuses adénopathies cervicales bilatérales, avec dysphagie et toux.

Scintigraphie thyroïdienne :

Pas de dysfonctionnement thyroïdien. Lacune volumineuse du lobe gauche et lacune à la jonction du lobe droit.

Le reste de l'examen clinique était normal :

- pas d'hépato-splénomégalie.
- pas d'adénopathies dans les autres territoires
- pas d'hypertrophie de la luette ni d'oedème du voile du palais.

Les radiographies pulmonaires et osseuses étaient normales.

Les examens biologiques habituels étaient normaux.

DONNEES HEMATOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

I) Numération formule sanguine :

- Hémoglobine I2,5 g
- Plaquettes 2I0 000/ml
- Leucopénie variant entre 2 000 et 4 000/ml avec
  - polynucléaires neutrophiles entre 48 et 68 %
  - polynucléaires éosinophiles I %
  - polynucléaires basophiles I %

Dans certains hémogrammes, on notait la présence de lymphocytes de taille moyenne à cytoplasme anormalement basophile.

2) Trois médullogrammes ont été pratiqués :

Frottis polymorphe et de richesse moyenne
Taux des lymphocytes compris entre I5 et 25 %
Plasmocytes, de 2 à 4 % d'aspect normal.

3) Biopsie de moëlle osseuse :

Moëlle un peu hypoplasique avec infiltration diffuse et peu intense de lymphocytes et de quelques plasmocytes.

4) Biopsie de la thyroïde :

Prolifération cellulaire diffuse avec de rares zônes glandulaires.
La plupart des éléments cellulaires ont une cytologie essentiellement plasmocytaire avec de fines granulations colorables par le P.A.S.
Il n'existe pas de dépôts extra-cellulaires colorables par le P.A.S. On trouve quelques ilôts cellulaires compacts faits d'éléments à cytologie lymphoblastique.
La recherche de matière amyloïde est négative.

5) Biopsie d'un ganglion jugulo-carotidien :

Architecture normale effacée. Disparition des centres germinatifs. Dans certaines zônes infiltration de la capsule et du tissu adipeux périphérique. La population cellulaire normale ne persiste qu'en de rares ilôts lymphoïdes résiduels. Elle est remplacée par une prolifération homogène de cellules analogues à celles découvertes dans le fragment thyroïdien. On ne trouve ni participation granulomateuse ni fibrose mais quelques gros histiocytes macrophagiques.

6) Biopsie rectale :

Pas d'amylose mais infiltration interstitielle par des plasmocytes qui sont très souvent P.A.S. positifs.

7) Biopsie gingivale :

Pas de signe d'amylose.

DONNEES IMMUNOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES :

I) Protidémie : 59 g/l.

2) Electrophorèse du sérum sur acétate de cellulose ou sur gelose :

- diminution de l'albumine
- diminution des gamma-globulines
- augmentation franche des béta I globulines. Il n'existe pas de pic étroit mais une tâche anormalement étalée.

3) Immunoélectrophorèse :

a) avec sérum polyvalent
- anomalie franche de la ligne de précipitation des IgG globulines
- pas de diminution des IgA et IgM globulines.

b) avec immun-sérums monospécifiques
le composant anormal précipite avec l'anti-sérum anti-chaînes lourdes gamma mais pas avec les anti-sérums anti-kappa ni anti-lambda.

4) Purification sur colonne de chromatographie :

La protéine est de la sous-classe gamma I.
Poids moléculaire : 70 000 environ à l'état natif dimérique.

5) Protéinurie :

Inférieure à 0,05 g/24 H.

Après concentration, la protéine, en faible quantité a les mêmes caractéristiques que la paraprotéine sérique.

6) Recherche d'immunoglobulines intracytoplasmiques par immunofluorescence des plasmocytes médullaires

La majorité des plasmocytes sont négatifs pour l'anti-sérum anti-chaînes légères.

L'étude des immunoglobulines liées à la membrane n'a pu déceler de chaîne gamma à la surface des plasmocytes qui synthétisent la protéine pathologique.

EVOLUTION :

La tuméfaction thyroïdienne et les adénopathies cervicales ont reçu une irradiation de 5 000 rads en Février I97I. Régression totale.

Aux examens électrophorétiques successifs depuis Février I97I on a noté une diminution puis une disparition de la paraprotéine.

En Novembre I97I, le pourcentage des plasmocytes médullaires était normal, et l'étude des plasmocytes médullaires par immunofluorescence montrait une répartition normale pour les diverses classes de chaînes lourdes et légères.

OBSERVATION N° XXI USUI NARIUCHI (49)

Observation d'un homme de 69 ans qui est admis le 5 Décembre I969 au Saïseikai Central Hospital pour :

- adénopathies
- douleurs du pharynx
- fébricule depuis un mois.

EXAMEN CLINIQUE :

Température 37°3 37°5.

Peau sèche, sans purpura ni éruption.

Adénopathies de diamètre 0,5 à 3 cm, fermes, indolores.

Erythème de la gorge et des amygdales qui sont augmentées de volume.

Le foie déborde d'un travers de doigt.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- hématies 3,9 M
- leucocytes I4 200 avec légère augmentation des lymphocytes.

2) Protéinurie discrète. Recherche de P.B.J. négative.

3) Biopsie ganglionnaire :

Fibrose réticulaire. Suspicion de toxoplasmose.

4) Immunoglobulines sériques :

IgG I 040 mg/l. IgA 250 mg. IgM 80 mg.

23 DECEMBRE : Hépato-splénomégalie. Traitement par Sulfadiazine*.

25 DECEMBRE :

Epanchement pleural droit.
Cytologie : amas de cellules probablement lymphoblastiques et augmentation des lymphocytes.

Aggravation de la dyspnée et décès le 30 Mars I970.

EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

I) Adénopathies :

cervicales, inguinales, axillaires, rétro-péritonéales, mésentériques, médiastinales.
Prolifération de plasmocytes et fibrose réticulaire.

2) Splénomégalie 320 g. Nombreux plasmocytes.

3) Augmentation des follicules lymphoïdes de l'iléon et du jéjunum.
- Prolifération de cellules lymphoïdes.

4) Augmentation des amygdales et prolifération des cellules lymphoïdes.

IMMUNOELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES :

Arc de précipitation anormal dans la région des gamma G rapides, mis en évidence uniquement par les anti-sérums anti-gamma G et anti-Fc.

Urines : paraprotéine de mêmes caractéristiques.

Paraprotéine de la sous-classe des gamma I G.

OBSERVATION N° XXII BLOCH et AL. (4)

L'observation rapportée est celle d'un jeune homme de I8 ans, jusque là bien portant, qui est hospitalisé pour douleurs dorsales, fièvre, dyspnée, asthénie et amaigrissement, I5 jours après le début des symptômes.

I7 FEVRIER I968 :

Température à 40°. Pouls I30/mn. Polypnée 30/mn.

Epanchement pleural droit abondant. Cardiomégalie avec assourdissement des bruits du coeur. Hépatomégalie. La rate n'est pas perçue. Pas d'adénopathies. Pas de douleurs osseuses.

EXAMENS DE LABORATOIRE :

I) Hémogramme :

- Hématocrite 42 %
- Leucocytes 3 000
  - . polynucléaires neutrophiles 70 %
  - . "Band forms" I6 %
  - . Monocytes 2 %
  - . Lymphocytes atypiques I2 %
- Plaquettes I85 000

2) Protéinurie +++. Recherche de P.B.J. négative.
Protéinurie par 24 H. 0,9 g.

3) Albumine sérique 29 g/l.
Globulines 29 g/l.

4) Liquide pleural :

3 500 hématies/ml et 250 leucocytes dont 60 % de lymphocytes.

A noter la présence d'histiocytes d'aspect malin et ressemblant à des cellules de Sternberg.

RADIOGRAPHIES :

I) Pulmonaires :

Atélectasie du lobe inférieur droit. Grosses adénopathies hilaires.
Pleurésie droite abondante. Ombre cardiaque globuleuse et élargie.

2) U.I.V. normale.

E.C.G. Signes de péricardite.

On évoque un lymphome malin et on institue un traitement par Allopurinol, Prednisone et Moutardes azotées qui doit être arrêté en raison d'une pacytopénie.

Apparition d'une ascite et d'un syndrome d'obstruction de la veine cave supérieure.

Hypercalcémie résistant au traitement.

Le malade décède le IO Mars I968, 5 semaines après l'apparition des symptômes.

AUTOPSIE :

Adénopathies volumineuses médiastinales et rétropéritonéales.
Masse tumorale englobant le péricarde et la veine cave supérieure et recouvrant les deux plèvres.
Nodules tumoraux du foie et des reins.
Rate normale.

Les masses tumorales étaient constituées de plasmocytes et de cellules plasmocytoïdes, de lymphocytes et de cellules réticulées, avec parfois prédominance de ces cellules.

Lymphome malin de type réticulaire, atypique.

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES :

Diminution de l'albumine et des globulines.
Protéine pathologique abondante de mobilité Alpha I.

IMMUNOELECTROPHORESE :

La protéine pathologique est constituée d'un fragment d'IgG.

On retrouve dans les urines non concentrées une protéine de mêmes caractéristiques.

ULTRACENTRIFUGATION :

Protéine homogène de poids moléculaire 55 000.

-:-

CHAPITRE V

SEMEIOLOGIE DE LA MALADIE DE FRANKLIN

Après ce rappel des observations de la littérature, nous pouvons tenter de dégager un cadre nosologique à la maladie des chaînes lourdes gamma.

Elle apparaît généralement après 50 ans, mais deux malades avaient I8 et 2I ans.

Elle touche presque également les deux sexes et frappe toutes les races.

A) SIGNES CLINIQUES :

I- Atteinte de l'état général avec amaigrissement (I0 cas) et fièvre (II cas).

2- Tableau de désordre lympho-prolifératif

a) Adénopathies superficielles (I5 cas) :
I8 - 32a - 32b - 32c - 32d - I6 - 57 - 50 - 7 - II - 50a - 50b - 25 - 55 - 40 -
cervicales, sous-maxillaires, axillaires, inguinales, de volume variable, discrètes ou très volumineuses, réalisant un aspect en cou de taureau, elles peuvent alors s'accompagner de signes fonctionnels. Leur évolution est capricieuse avec régression possible sans traitement.

b) Adénopathies profondes (6 cas) :
32a - 30 - II - I8 - I9 - 4, médiastinales, lombo-aorti-

ques, coeliaques.

c) Splénomégalie (I3 cas) :
I8 - 32a - 32b - 32c - 32d - 30 - I6 - 50b - II - 53a - 53b - 53c - 49, généralement peu volumineuse, elle peut être très importante et se compliquer (infarctus splénique).

d) Hépatomégalie (I2 cas) :
33a - 33d - 30 - I6 - 57 - 7 - 27 - 53a - 53b - 53c - 49.

3- Oedème du palais avec érythème (8 cas) :
I8 - 33a - 33d - 16 - 57 - 7 - II - 49,

Par sa fréquence relative, ce signe semble un bon symptôme de la Maladie de Franklin. Il touche le palais, la luette, le voile et peut s'accompagner de signes fonctionnels. Mais il faut noter qu'on le retrouve dans d'autres dysglobulinémies (38) et dans les leucoses à plasmocytes (I4).

4- Infections bactériennes et virales (I4 cas) :
I8 - 33a - 33b - 33c - I6 - 57 - 50 - 48 - 7 - II - 27 - 25 - 55 - 53c.

Cette fréquente complication est souvent la cause du décès de ces malades aux défenses immunitaires amoindries. Il faut noter le grand nombre d'atteintes respiratoires, particulièrement les pneumonies à répétition.

5- Autres atteintes :

- Tumeur de la thyroïde (2 cas : 53a - 40), avec infiltration plasmocytaire marquée.
- Atteinte articulaire. Elle est retrouvée, à des degrés très divers, dans quatre observations (I8 - 3I - 58 - 53c).
- Lésions ostéolytiques (4).

6- Maladies associées :

- syndrome de Sjögren (50a)
- anémie hémolytique (55)
- myasthénie (53b)
- leucémie à plasmocytes (27-55)
- épithélioma de la prostate (33c - I7).

B) SIGNES HEMATOLOGIQUES :

I) Anémie. } Elles sont très fréquentes, souvent
2) Leucopénie. } aggravées par la chimiothérapie.

3) Thrombocytopénie : exceptionnelle avant chimiothérapie.

4) Eosinophilie (33a - 33b - 33d - I7 - 53a - 53b), parfois très élevée (53c).

5) Formes anormales de leucocytes circulants (I8 - 33b - 33c - I6 - I8 - 48 - 27 - 53b - 25 - 55 - 4), la plupart du temps lymphocytes immatures, mais aussi deux leucémies à plasmocytes (27- 55).

Il faut noter deux cas d'hypercalcémie dont un avec lésion ostéolytique (4 - I6).

C) MEDULLOGRAMME :

L'aspect est très variable et souvent trompeur.

- Présence de lymphocytes et de plasmocytes qui sont souvent anormaux, avec de nombreux éléments immatures. Les plasmocytes sont souvent de type "myélomateux".
- Augmentation des éosinophiles et des cellules réticulaires.

D) BIOPSIE GANGLIONNAIRE :

Les atteintes ganglionnaires les plus fréquemment décrites sont dénommées "réticulose maligne" ou "lymphome malin" ou encore "réticulo-endothéliome" (FRANKLIN).

L'architecture ganglionnaire est souvent détruite et la pulpe le siège d'une infiltration de lymphocytes et plasmocytes pouvant être anormaux ou immatures, d'éosinophiles. Dans l'observation N° 7 (I6), la présence de grandes cellules réticuloïdes asssociée à l'éosinophilie pouvait faire évoquer une Maladie de Hodgkin, mais il n'a jamais été possible d'affirmer qu'il s'agissait bien de cellules de Sternberg-Reed.

E) L'ETUDE DES PROTIDES :

seule permet d'affirmer le diagnostic.

La protidémie est généralement normale. Toutefois, il faut noter une hyperprotidémie dans quelques cas (25 - 27 - 48 - 58). L'électrophorèse montre dans la plupart des cas une tâche large et peu homogène de migration Béta ou Gamma rapide. L'électrophorèse reste l'examen fondamental. Elle met en évidence une protéine anormale, d'hétérogénéité inhabituelle, réagissant avec les anti-sérums anti IgG et anti-Fc, et non avec les immuno-sérums anti-Fab, anti-kappa et anti-lambda.

La protéinurie est quasi constante, non thermosoluble, d'abondance variable, souvent minime (7 - I6 - 25 - 27 - 32 - 40 - 48), plus rarement importante (4 - 20 - 24). Elle est de même nature que la protéine sérique.

Le taux des immunoglobulines A et M est, en règle, modérément abaissé, expliquant peut être, avec la diminution parallèle de l'immunité cellulaire, la fréquence des infections intercurrentes. Mais le taux de ces immunoglobulines peut rester normal (7 - 33 - 40 - 58).

Les études immunochimiques font apparaître que la protéine pathologique appartient dans I3 cas à la sous-classe gamma I. Sa richesse en sucres est variable.

La protéine pathologique se présente habituellement sous forme d'un dimère avec liaisons covalentes. Le poids moléculaire du monomère varie de 27 à 40 000. Ce poids est compatible avec l'absence d'une partie importante du segment Fd. Les études de biosynthèse (5) confirment l'absence de production de chaînes légères ainsi que le suggéraient déjà les études en immunofluorescence (I5) et vont contre l'hypothèse d'une dégradation post-ribosomiale d'une chaîne lourde normale. Mais la comparaison du poids moléculaire du monomère obtenu in vitro (36 000), avec celui du monomère isolé du sérum (28 000) évoque l'existence in vivo, d'une protéolyse extra-cellulaire, secondaire et modérée qui pourrait expliquer l'hétérogénéité des acides aminé N-Terminaux de la protéine VAU. et de quelques autres (I6 - 40 - 47).

On tend actuellement à remplacer l'expression "Maladie des Chaînes lourdes" par "Maladie du Fragment Fc".

F) EVOLUTION :

Dans la majorité des observations, la survie ne dépasse pas trois ans. L'évolution est émaillée de troubles hématologiques et d'infections. Le décès survient habituellement dans un tableau d'infection grave, respiratoire ou septicémique, peut être favorisée par la dépression immunitaire due à la maladie ou à la chimiothérapie. Toutefois, il faut souligner la survie prolongée de la malade de Westin (53c) dont l'état est satisfaisant huit ans après le début apparent de la maladie.

On peut donc considérer la maladie des chaînes lourdes gamma comme une infection lymphoréticulaire d'évolution maligne avec production d'une protéine pathologique constituée de chaînes lourdes ou d'une partie de chaîne lourde gamma pouvant coexister avec une autre protéine anormale (Keller 27).

La symptomatologie clinique n'est pas très évocatrice : tableau de désordre lymphoprolifératif ayant beaucoup d'analogies avec les macroglobulinémies. L'aspect clinique peut être plus frustre, et seule l'étude des protéines peut révéler l'existence de la maladie.

SELIGMANN (40) relève deux cas où il ne semblait pas exister de désordre lymphoplasmocytaire. Il faut noter, comme dans la macroglobulinémie de Waldenström, l'association non exceptionnelle à une maladie auto-immune.

-:-

SIGNES CLINIQUES	I	II	III	IV	V	VI
SEXE	M	M	M	M	M	F
AGE	44	69	71	49	66	60
ATTEINTE ETAT GENERAL	+	+	+	+	+	
- FIEVRE	+	+	+	+	-	
- AMAIGRISSEMENT	+	+	+	+	-	
ADENOPATHIES						
- Superficielles	+	+	+	+	+	
- Profondes		+				+
SPLENOMEGALIE	+ 15 cm	+ 8 cm	+ 12 cm	+ 4 cm	+ 15 cm	+
HEPATOMEGALIE	-	+ 6 cm	+	-	+ 4 cm	+ 17 cm
OEDEME DU VOILE	+	+	-	-	+	
ERYTHEME DU VOILE	+	+	-	-	+	
SIGNES ARTICULAIRES	+	-	-	-	-	+ hydarthrose du genou
INFECTIONS	+	+	+	+	-	
MALADIES ASSOCIEES						
- Cancer	-	-	-	Epithélioma prostatique	-	
- Tuberculose	-	-	-	-	-	+ ?
- Amylose	-	-	-	-	-	
- Autres				H T A		Diabète
AUTRES SIGNES CLINIQUES	Chorio-rétinite				Ictère	
SURVIE	I an	5 mois	3 ans	4 mois	3 ans	4 mois

SIGNES CLINIQUES	VII	VIII	IX	X	XI	XII
SEXE	M	M	F	M	F	F
AGE	76	42	65	63	37	62
ATTEINTE ETAT GENERAL	+	-	+	-		+
- FIEVRE		-	+	-	+	
- AMAIGRISSEMENT	+	-	-	-		+
ADENOPATHIES						
- Superficielles	+	+	+	-	-	+
- Profondes						
SPLENOMEGALIE	+	-	-	+		-
HEPATOMEGALIE	+	+ 2 cm	-	-		+ 15 cm
OEDEME DU VOILE	+	+	-	-		+
ERYTHEME DU VOILE	+	+	-	-		+
SIGNES ARTICULAIRES	-	+ PCE	-	-		
INFECTIONS	+	+	-	+	+	+
MALADIES ASSOCIEES						
- Cancer	Epithélioma prostatique					
- Tuberculose					+	
- Amylose						+
- Autres		Diabète	S.de SJOGREN			
AUTRES SIGNES CLINIQUES						
SURVIE	13 mois	1 an			2 ans	3 ans

SIGNES CLINIQUES	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
SEXE	M	F	M	F	F	F
AGE	56	64	75	47	70	80
ATTEINTE ETAT GENERAL	-	+		+		+
- FIEVRE	-		+	+		+
- AMAIGRISSEMENT	-		+		+	+
ADENOPATHIES						
- Superficielles	+	-	+	+	-	+
- Profondes	+		-			
SPLENOMEGALIE	+ 5 cm	-	+	+ (+2cm)	+ (+4cm)	-
HEPATOMEGALIE	-	+ 5 cm	+	+ (+6cm)	+ (+3cm)	+ 2 cm
OEDEME DU VOILE	+	-				
ERYTHEME DU VOILE		-				
SIGNES ARTICULAIRES					+	
INFECTIONS	+	+			+	+
MALADIES ASSOCIEES						
- Cancer		Leucémies à plasmocytes				
- Tuberculose						
- Amylose						
- Autres			Thyroïdite à plasmocytes	Myasthénie	Lupus discoïde	Cholécystite
AUTRES SIGNES CLINIQUES			Pleurésie			
SURVIE	15 mois	1 an	2 ans	6 mois	8 ans	2 ans

SIGNES CLINIQUES	XIX	XX	XXI	XXII
SEXE	M	F	M	H
AGE	2I	75	69	I8
ATTEINTE ETAT GENERAL	+		+	+
- FIEVRE			+	+
- AMAIGRISSEMENT				+
ADENOPATHIES				
- Superficielles		+	+	
- Profondes			+	+
SPLENOMEGALIE		-	+	
HEPATOMEGALIE		-	+	
OEDEME DU VOILE		-		
ERYTHEME DU VOILE		-	+	
SIGNES ARTICULAIRES				
INFECTIONS	+			
MALADIES ASSOCIEES				
- Cancer	Leucémies à plasmocytes			
- Tuberculose				
- Amylose				
- Autres	Anémie hémolytique	Thyroïdite à plasmocytes		
AUTRES SIGNES CLINIQUES			Pleurésie	Lésions ostéolytiques
SURVIE	I an	2 ans	5 mois	I mois

	I	II	III	IV	V	VI	VII
HEMOGRAMME							
Anémie	+	+	+		+	+	+
Leucopénie	+	+	+		+	+	
Thrombocytopénie					+		+
Eosinophilie		+	+		+		+
Formes anormales	+		+	+			+
MEDULLOGRAMMES							
Cellules myélomateuses				+			
Augmentation des							
- Lymphocytes							+
- Plasmocytes	+	+	+	+			
- Eosinophiles		+	+				+
- Cellules réticulaires							
GANGLIONS							
Lymphome malin	+	+	+	+	+	+	
Autre type						Maladie de Hodgkin possible	
Autres signes biologiques						Hypercalcémies.	

	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
HEMOGRAMME							
Anémie	+				+	+	+
Leucopénie	+			+		+	
Thrombocytopénie						+	
Eosinophilie							
Formes anormales				+			+ Leucémies plasmocytes
MEDULLOGRAMMES							
Cellules myélomateuses				+			
Augmentation des							
- Lymphocytes							
- Plasmocytes	+			+			+
- Eosinophiles							
- Cellules réticulaires	+						
GANGLIONS							
Lymphome malin					+		
Autre type							
Autres signes biologiques							

	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
HEMOGRAMME								
Anémie			+	+	+ hémolytique			+
Leucopénie			+	+		+		+
Thrombocytopénie				+				
Eosinophilie	+++	+						
Formes anormales				+	+ leucémie plasmocytes			
MEDULLOGRAMMES								
Cellules myélomateuses				+				
- Lymphocytes				+		+		
- Plasmocytes			+	+		+		+
- Eosinophiles	+	+						
- Cellules réticulaires				+				
GANGLIONS								
Lymphome malin	Réticulosarcome	+						
Autre type								
Autres signes biologiques								

CHAPITRE VI

D I S C U S S I O N

L'observation que nous rapportons s'écarte nettement de ce schéma clinique.

I) S'agit-il d'une maladie de FRANKLIN ?

Il existe certes une atteinte de l'état général avec fièvre, mais on n'a jamais découvert aucun autre signe clinique que le syndrome articulaire inflammatoire : pas d'adénopathies superficielles ou médiastinales, pas d'hépatosplénomégalie, pas de lésions du palais, pas d'infections intercurrentes.

Dans les données biologiques, il faut noter une leucopénie constante, même en l'absence de chimiothérapie, et les perturbations des deux premiers médullogrammes. Seuls deux éléments sont certains :

- l'existence d'une protéine pathologique à type de chaîne lourde gamma, retrouvée dans le sérum et les urines.
- la synthèse de cette protéine par les plasmocytes médullaires, comme l'ont montrées les expériences d'immunofluorescence et de biosynthèse (5).

Cette protéine a les mêmes caractères biochimiques que les autres chaînes lourdes gamma, structure, poids

moléculaire.

Il faut noter que d'autres observations (50b - 53c) ne mentionnent qu'une symptomatologie discrète (splénomégalie isolée) ou même (4I) ne notent aucun signe de désordre lymphoplasmocytaire.

Par ailleurs, l'examen anatomo-pathologique des adénopathies ne montre pas toujours les signes de lymphome malin (58), parfois une "hyperplasie réactionnelle" ou une "inflammation chronique". Mais il faut remarquer la fréquence de la plasmocytose même en l'absence d'aspect histologique malin, des organes lympho-réticulaires.

On sait qu'au cours des lymphomes malins et de certaines hémopathies, il existe une augmentation de la fréquence des protéines pathologiques et on a décrit des formes de transition entre myélome, macroglobulinémie et sarcomes réticulaires, avec prédominance de plasmocytes associés à une prolifération de cellules réticulaires.

L'incidence des protéines pathologiques au cours des hémolymphopathies paraît significative (IO - I7) et la question est posée de savoir si la survenue d'une protéine pathologique dans de telles maladies représente une entité clinique propre.

On retrouve assez fréquemment des protéines pathologiques gamma M au cours de leucémies lymphoïdes chroniques, sans que l'on puisse dire qu'il s'agit d'une forme infraclinique de la Maladie de Waldenström. La Maladie de Forte ne semble être que l'association d'une leucémie lymphoïde chronique de survie élevée et d'une chaîne lourde mu.

KELLER (27) rapporte l'observation de l'association d'une chaîne lourde gamma à une paraprotéine IgM au cours d'une leucémie à plasmocytes.

Dans le cadre des désordres hémolymphoprolifératifs pourrait apparaître un clone cellulaire capable de

fabriquer et de secréter une protéine anormale. Chez notre malade, d'ailleurs, on a pu mettre en évidence la synthèse d'un fragment de chaîne lourde gamma par des plasmocytes médullaires morphologiquement normaux.

Notre observation répond-elle à la définition de la Maladie de FRANKLIN ?

Il faut pour cela considérer que la découverte d'une chaîne lourde gamma confirmée par les études d'une bio-synthèse est un élément nécessaire et suffisant du diagnostic, même en l'absence de lymphome malin. Ou bien la protéine VAU n'est-elle qu'une gammapathie monoclonale bénigne ? Elle en a les caractères, résumés par M. SELIGMANN (42)

- absence de symptômes évoquant un myélome.
- protéine pathologique sérique inférieure à IO g par litre mais pouvant dépasser 20 g, de taux généralement stable.
- diminution possible du taux des immunoglobulines normales.
- protéinurie de Bence-Jones exceptionnelle.

Que représente la Maladie de FRANKLIN ?

- Une entité clinique et biologique associant un tableau de désordre lymphoprolifératif, généralement un lymphome malin, à la production d'un fragment de chaîne lourde gamma.
- une gammapathie monoclonale essentielle, ou secondaire, au cours de certains désordres immunitaires, hémolymphopathies, maladies auto-immunes, syndromes articulaires inflammatoires.

II) Les manifestations articulaires au cours de la Maladie de FRANKLIN.

Quatre observations mentionnent une atteinte

articulaire. Dans trois cas (I8 - 30 - 53c) les signes sont discrets : raideur matinale, hydarthrose des genoux, arthralgies, et sont mentionnés sans plus de détail.

ZAWADSKI (58) décrit une polyarthrite chronique évolutive typique et certaine qui a précédé de 8 ans une Maladie de FRANKLIN avec adénopathies, hépatomégalie, oedème du voile, protéine pathologique, sans signes histologiques de lymphome malin.

Dans notre observation, il existe une polyarthrite, inaugurale, qui est restée le seul signe mais sa nature rhumatismale est tout au plus probable selon les critères de l'A.R.A.

On ne peut retenir que ces deux observations de syndrome articulaire inflammatoire et cette fréquence ne semble pas plus élevée qu'au cours des autres gammapathies monoclonales ou des lymphopathies malignes (26). Mais pour de nombreux auteurs (9 - I3 - 5I - 57 - 59), cette association serait plus qu'une coïncidence.

On peut ici rapprocher des polyarthrites, les maladies auto-immunes :

anémie hémolytique, lupus érythémateux aigu (4I), syndrome de Sjogrën (50a), myasthénie (53), retrouvées dans les observations de maladie de Franklin, affections dont on connaît la fréquence au cours des macroglobulinémies.

On peut donc considérer qu'au cours de la Maladie de FRANKLIN comme au cours des autres gammapathies monoclonales, l'atteinte articulaire soit plus une affection associée qu'un symptôme véritable de la maladie.

III) <u>Syndromes articulaires inflammatoires et gammapathies monoclonales</u> :

ZAWADSKI (59) en I969, a rapporté I8 observations d'une telle association dont 6 myélomes, I macroglobulinémie,

I maladie de FRANKLIN, 8 gammapathies essentielles et 2 malades porteurs d'un myélome connu chez lesquels était apparue une polyarthrite.

WALDENSTRÖM (5I) a trouvé trois polyarthrites rhumatoïdes parmi 296 observations de protéines pathologiques.

WEGELIUS (52) 6 cas de polyarthrites se terminant en plasmocytome.

Il existe certains traits communs aux polyarthrites et aux désordres immunoprolifératifs : plasmocytose médullaire, hyperplasie lymphoïde, hypergammaglobulinémie, amylose. Le facteur rhumatoïde appartient à la classe IgM I9S. Dans la polyarthrite rhumatoïde mais aussi dans quelques cas de pelvispondylite ankylosante ou de monoarthrite, les examens de la synoviale peuvent montrer une prolifération lymphoplasmocytaire (I3).

Pour ZAWADSKI, les malades souffrant d'atteintes inflammatoires chroniques peuvent développer une hyperplasie lymphoplasmocytaire avec éventuellement une protéinémie monoclonale. Il invoque une stimulation antigénique prolongée (un an minimum dans ses observations). Chez notre malade, la protéine a été découverte trois mois après les premiers signes articulaires.

La protéine pathologique serait la conséquence du rhumatisme inflammatoire "par la prolifération d'un clone cellulaire anormal au milieu de la prolifération polyclonale de cellules immunologiquement compétentes". Ou bien encore il s'agit de la prolifération contrôlée d'un clone, ou d'un nombre très limité de clones, de cellules productrices d'immunoglobulines. Cette prolifération n'est pas nécessairement maligne. On pourrait envisager que la paraprotéine soit la conséquence d'une stimulation antigénique par auto ou hétéro-antigène. Ainsi pourrait s'expliquer la fréquence de découverte d'une paraprotéinémie, au cours des rhumatismes inflammatoires, des maladies auto-immunes, de certaines cirrho-

ses, des lymphoréticulopathies et même de certaines métastases hépatiques.

Une gammapathie peut-elle entraîner l'apparition d'une arthrite ? Pour DRYLL (I3), cette hypothèse peut être envisagée "pour les paraprotéinémies qui accompagnent une polyarthrite séro-négative plus ou moins atypique". On connaît une étiologie à de telles arthropathies. Dans quelques observations, on a pu montrer qu'elles étaient dues à des dépôts amyloïdiens péri-articulaires. La recherche d'amylose était négative chez notre malade.

On a aussi évoqué une étiologie infectieuse, la diminution des immunoglobulines pouvant réaliser une prédisposition aux accidents infectieux. Il existe quelques cas d'arthrites au cours des agammaglobulinémies. On connaît la maladie aléoutienne du vison. Dans l'observation princeps (20), la microscopie électronique montrait la présence de particules virus-like dans le cytoplasme des lymphocytes. Mais le virus reste à identifier.

Enfin, on ne peut pas éliminer formellement l'hypothèse d'une coïncidence. La pratique plus fréquente des immunoélectrophorèses a montré que les paraprotinémies isolées étaient moins exceptionnelles qu'on aurait pu le croire (I3). Et pour les polyarthrites étudiées systématiquement à l'Hôpital Lariboisière, la fréquence de découverte d'une protéine pathologique ne diffère pas significativement de la fréquence de découverte chez les malades de recrutement hospitalier général (0,9/I00 et 0,6/I00).

IV) Néoplasies et gammapathies monoclonales :

Un autre volet de la discussion est le problème du léiomyosarcome utérin. Il s'est développé chez une multipare de 56 ans ménopausée, sans antécédents gynécologiques, comme c'est le schéma clinique habituel.

Le problème se pose de savoir s'il s'agit d'une coïncidence ou non. Le sarcome a été découvert I an après le début apparent de la maladie. Nous avons suivi la malade sur le plan clinique et biologique pendant I6 mois. Les phénomènes articulaires longtemps le seul signe, sont restés inchangés, contrôlés d'abord par de faibles doses de Prednisone (7 à IO mg/J.) puis par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le taux de la protéine pathologique n'a pas été modifié par le développement, l'éxérèse et la dissémination du cancer.

Considérons à nouveau la chaîne lourde de notre malade comme une gammapathie monoclonale essentielle. L'association protéine pathologique cancer épithélial est connue. On note la relative fréquence des cancers du colon, de la prostate, de l'oropharynx, la fréquente plasmocytose médullaire sans métastases osseuses, la plasmocytose péritumorale. Mais, statistiquement, l'incidence du cancer au cours des paraprotéinémies ne semble pas plus significative que pour une population témoin. Aucune observation n'a jamais signalé la disparition d'une paraprotéine après exérèse du cancer. La chronologie d'apparition de l'anomalie protéique et du cancer est des plus variables. La fréquence des gammapathies monoclonales essentielles augmente avec l'âge, et donc la possibilité d'association à un cancer.

D'un autre côté, il faut noter la relative fréquence (IO %) des cancers épithéliaux au cours de certaines dysglobulinémies comme la Macroglobulinémie. On compte deux cancers épithéliaux associés à une maladie de chaînes lourdes gamma. ZAWADSKI (59) a découvert parmi les I8 malades pré-cités, 5 cas de cancers dont une triple localisation in situ. Les symptômes articulaires avaient précédé de 2 à 26 ans la découverte de la néoplasie. La date d'apparition de la protéine était plus variable. Il pensait qu'il s'agissait plus d'une coïncidence et il proposait l'explication d'une défaillance des mécanismes immunitaires, mise

en évidence par la protéine, comme on le retrouve au cours des syndromes de déficit immunitaire.

Plusieurs travaux expérimentaux et cliniques (3 - 32) ont mis l'accent sur le risque qu'une chimiothérapie immuno-suppressive pourrait entraîner l'apparition de néoplasies. Notre malade a reçu MELPHALAN et CYCLOPHOSPHAMIDE.

On peut penser que le sarcome était contemporain, à l'état infraclinique du syndrome polyarthralgies - paraprotéinémie. COSTE (9) rapporte un cas de cancer prostatique avec paraprotéine et polyarthrite chronique.

La protéine serait alors une gammapathie monoclonale secondaire par réaction immunologique, peut-être, à des antigènes cancéreux.

Toutefois, en raison des caractères de notre observation, nous considérons cette supposition comme très hypothétique, au moins pour notre malade.

Chapitre VII

C O N C L U S I O N

Nous avons rapporté l'observation d'une malade souffrant d'un syndrome polyarticulaire accompagné d'une protéine pathologique à type de chaîne lourde gamma et d'un sarcome utérin découvert un an après le début de la polyarthrite.

Nous avons retrouvé 22 cas de Maladie de FRANKLIN à symptomatologie plus ou moins complète : désordre lymphoplasmocytaire de gravité et d'évolutivité variables mais la plupart du temps malignes, avec production d'une protéine pathologique constituée d'une chaîne lourde gamma.

En raison de l'absence de signes de désordre lymphoplasmocytaire, nous sommes amenés à discuter la réalité d'une maladie de FRANKLIN chez notre malade et à évoquer l'hypothèse d'une gammapathie monoclonale bénigne, ou secondaire, de type Fc, en dehors de la maladie de FRANKLIN.

Si nous ne rejetons pas l'idée d'une interrelation polyarthrite - protéine pathologique , en revanche nous sommes amenés à considérer l'existence d'un sarcome utérin comme fortuite.

-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

I - ABADI J., KORNGOLD L. and FREYBERG R.
Monoclonal immunoglobulins in rheumatoïd arthritis.
Arthritis Rhum. I968, II, 90/95.

2 - BALLARD H.S., HAMILTON L.M., MARCUS A.J., ILLES C.H.
Anew variant of Heavy chain Disease (μ-chain Disease).
New Engl. J. Med. I970, 282, I060/I062.

3 - BALNERH
Immunosuppression and neoplasia.
Europ. J. Clin. Biol. Resp. I970, I5, 599/604.

4 - BLOCH K.Y., LEE K., MILLS Y.A. and HABERE
Gamma heavy chain disease. An expanding clinical and laboratory spectrum.
Amer. J. Med. I973, 55, 6I/70.

5 - BUXBAUM J. and PREUD'HOMME J.L.
Alpha and Gamma heavy chain diseases in man. Intracellular origin of the aberrant polypeptides.
J. Immunol. I972, I09, II3I/II37.

6 - GAMMARATA R.J., RODNAN G.P. and JENSE W.N.
Systemic rheumatic diseases and malignant lymphoma.
Arch. Int. Med. I963, III, 330/337.

7 - Case records of the Massachussetts Général Hospital.
CASTELMAN B. Ed. New-Engl. J. Med. I970, 283, I332/I339.

8 - CHURY Z., JANSA P., JEDLICKOVA J., ROZPRIMOVA L. and SABAKY J.
A contribution to Franklin's Disease.
Fol. Haemat. Leipzig I97I, 96, 43/58.

9 - COSTE F., LICHTENBERG D., LEBEUX Y., WAUCIEL C.
Cancer prostatique, paraprotéinémie d'allure Kalhérienne et Polyarthrite chronique.
Rev. du Rhum. I964, I - 2, 30/33.

IO - DANON F., CLAUVEL J.P., SELIGMANN M.
Les paraprotéines de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. I967, XII, 68I/70I.

II - DELMAS-MARSALET Y., VOISIN D., HENNACHE G., BAUTERS F. et GOUDEMAND M.
Etude clinique et biologique de la maladie des chaînes lourdes gamma.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. I97I, II, 7I7/734.

I2 - DELPECH B., BUFFE D. et BURTIN P.
Les immunoglobulines humaines. (Nomenclature, structure, synthèse)
G.M. de France, I969, 76, 639/648.

I3 - DRYLL A., RYCKEWAERT A., KAHN M.F., ROUSSELET F., LEQUESNE M., DRUET Ph., FASSINA J., RAMPON S. et DE SEZES
Rhumatismes inflammatoires et para-protéines. A propos de neuf observations personnelles.
Rev. Rhum. I967, 34, I55/I68.

I4 - DURAND J.P., PIGUET H., HOUDENT G., DESHAYES P.
Les leucoses à plasmocytes. Commentaires à propos de deux observations.
OUEST MEDICAL I97I, I, 23/30.

I5 - EIND, BUELL D.N. and FAHEY J.L.
Biosynthetic and structural studies of a heavy chain disease protein.
J. Clin. Invest. I969, 48, 785/793.

I6 - ELLMAN L.L. and BLOCH K.J.
Heavy chain disease, report of a seventh case.
New. Engl. J. Med. I968, 278, II95/I20I.

I7 - FIWE J.M.
Aspects actuels du diagnostic des dysglobulinémies (hypergamma-globulinémies monoclonales).
Transfusion I967, 2, I57/I68.

I8 - FORTE F.A., PRELLI F., YOUNT W.J., JERRY M., KOCHWA S., FRANKLIN E.C. and KUNKEL H.G.
Heavy chain disease of the (M) type
Report of the first Case Blood I970, 36, I37/I44.

I9 - FRANKLIN E.C., FRANGIONE B. and COOPER S.
Heavy chain diseases.
Ann. NY. Acad. Sci. I97I, I90, 457/466.

20 - FRANKLIN E.C., LOWENSTEIN J., BIGELOW B. and MELTZER M.
Heavy chain disease. A new disorder of serum globulins.
Amer. J. Méd. I964, 37, 332/350.

2I - FUDENBERG H.H.
Immunologic deficiency, auto-immune disease and lymphoma : observations, implications and speculations.
Arthr. Rheum. I966, 9, 464/472.

22 - GOOD R.A.
Relations between immunity and malignany.
Proc. Nat. Acad. Sc. Wash I972, 69, I026/I032.

23 - HAMILTON E.B.D. and BYWATERS E.G.
Joint symptoms in myelomatosis and similar conditions.
Ann. Rheum. Dis. I96I, 20, 353/362.

24 - HENLEY W.L. and OKAS S.
Absent Fd antigen in gamma chain disease.
Immunochemistry I972, 9, 669/67I.

25 - JEDLICKOVA J., CHURY Z., JANSA P., ROZPRIDOVA L. and SABACHY J.
Pripevek K nemocid tezkich retezea ( ) - Klinicka a patologicko anatomicka cast.
Vnitz lek 1971, 17, 105/110.

26 - KAHN M.P., RYCKEWAERT A., WELFLING J.
Polyarthrite rhumatoïde et leucoce lymphoïde chronique : étude de deux cas d 'une intéressante association.
Rev. Rhum. 1963, 30, 801/802.

27 - KELLER H., SPENGLER G.A., SKVARIL F., FLURY W., NOSEDA G. and RIVA G.
Zur Frage der Heavy chain disease. Ein fall von IgG heavy chain fragment IgM typ. K paraprotéinämie mit plasmazellen leukämie.
Schweiz 1970, 100, 1012/1022.

28 - LAFFARGUE P., CABANE F., NOSNY Y.
Sarcomes du corps utérin.
Gyn. Obst. 1966, 65, 423/454.

29 - LAROCHE C., MERILLON H., TURPIN G.
Le lymphome méditerranéen.
Presse Médicale 1970, 78, 53/54.

30 - LEBRETON J.P., RIVAT C., RIVAT L., GUILLEMOT L. et ROPARTZ C .
Une immunoglobulinopathie méconnue : la maladie des chaînes lourdes alpha.
Presse Méd. 1967, 75, 2251/2254.

31 - LEE S.L., ROSNER F., RUBERMAN W., GLASBERG S.
Mu Chain Disease.
An. Int. Med. 1971, 75, 407/414.

32 - MATHE G.
Editorial : la machinerie immunitaire pour ou contre le cancéreux ?
La Nouv. Press. Méd. 1973, 9, 553/555.

33 - OSSERMAN E.F. and TAKATSUKI K.
Clinical and immuno-chemical studies of four cases of heavy (Hγ 2) chain disease.
Amer. J. Med. I964, 37, 35I/373.

34 - PREUD'HOMME J.L., HUREZ D. and SELIGMANN M.
Immunofluorescence studies in Waldenström's macroglobulinemia.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. I970, I5, II27.....

35 - PREUD'HOMME J.L. and SELIGMANN M.
Surface hound immunoglobulins as a cellmarker in human proliferative disease.
Blood I972, 40, 777.

36 - RAMBAUD J.C., BOGNEL C., PROST A., BERNER J.J., LEQUINTREC Y., LAMBLING A., DANON F., HUREZ D. et SELIGMANN M.
Clinico-pathological study of a patient with "Mediterranean" type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality ("alpha chain disease").
Digestion, I968, I, 32I.

37 - RENOUX M., METZGER
Les maladies des chaînes lourdes.
Rev. Prat. I97I, XXI, 3507/35I5.

38 - REVUE DU PRATICIEN : Dysglobulinémies, I968, XVIII.

39 - ROGE J., DRUET P., MARCHE C.
Lymphome méditerranéen avec maladie des chaînes alpha. Triple rémission clinique, biologique et immunologique.
Path. Biol. I970, I8, 85I/858.

40 - ROUESSE J., GERARD-MARCHANT R., CHEVALIER A. et SELIGMANN M.
Maladie des chaînes lourdes avec atteinte thyroïdienne.
Rev. Europ. ET. Clin. Biol. I972, I7, 405/4II.

4I - SELIGMANN M.
Heavy chain diseases.
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. I972, I7, 349.

42 - SELIGMANN M.
Editorial : Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler.
Presse Méd. 1967, 32, 1631/1632.

43 - SELIGMANN M., DANON F., HUREZ D., MIHAESCO E. and PREUD'HOMME JL.
Alpha chain disease : a nex immunoglobulin abnoramity.
Science 1968, 162, 1397.

44 - SELIGMANN M., MIHAESCO E., HUREZ D., MIHAESCO E., PREUD'HOMME J.L. and RAMBAUD J.C.
Immunochemical studies in four cases of alpha chain disease.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 2374.

45 - SOLOMONA, KUNKEL H.
A monoclonal type, low molecular weight protein related to gamma M macroglobulins.
AM. J. MED. 1967, 42, 958/967.

46 - SPIEGELBERG H.L., FISKIN B.G.
The catabolism of human γG immunoglobulins of different heavy chain subclasses.
Clin. Exp. Immunol. 1972, 10, 599/607.

47 - THERY W.D. and EIN D.
Structural studies of heavy chain disease proteins.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1972, 191, 467/471.

48 - TSUJI T.
Heavy chain (Fc fragment) disease. Immunological reactions of the first case in Japan and the incorporation of 14 C amino-acides into the protein in vitro.
Acta Haemat. Jap. 1970, 33, 89/99.

49 - USUI M., NARIUCHI H., MATUHASI T., TAKAHASHI R., ADACHIHARA K. and KOIDE O.
A case of Fc fragment disease.
Jap. J. Exper. Med. 1971, 41, 83/87.

50 - WAGER O., RASANEN J.A., LINDEBERG L. and MAKELA V.
Two cases of IgG chain disease.
Acta. Path. Microbiol. Scandinav. 1964, 75, 350/352.

51 - WALDENSTROM J.
Clinical diagnosis and biochimical findings in material of 296 sera with M- type narrow gamma globulins.
ACTA. MED. SCAND. 1961, 367, 110.

52 - O. WEGELIUS, B. SKRIFVARD, L. ANDERSON
Rheumatoïd arthritis terminating in plasmocytoma.
Acta. Med. Scand. 1970, 187, 133/138.

53 - WESTIN J., EYRICH R., FALSEN E., LINDHOLM L., LUNDIN P., LONNROTH J. and WEINFELD A.
Gamma heavy chain disease. Report of three patients.
Acta. Med. Scand. 1972, 192, 281/292.

54 - WOLFF J.P., HEROVICI C., MEUNIER J.
Sarcomes utérins.
Rev. Fr. Gyne. et Obst. 1965, 60, 177/193.

55 - WOODS R., BLUMENSCHEIN G.R. and TERRY W.
A new type of human gamma heavy chain disease protein : immuno-chemical and physical characteristics.
Immuno-chemestry 1970, 7, 373/381.

56 - WOODS K.R. and WANG K.T.
Separation of dansyl amino-acids by poly amide layer chromatography.
Biochim. Biophys. Acta. 1967, 133, 368.

57 - ZAWADSKI Z.A., BENEDEK T.G.
Relation ships between rheumatoïd arthritis and multiple myelome.
Excepta Medica. 1967, 143, 189.

58 - ZAWADSKI ZA., BENEDEK T.G., EIN D. and EASTON J.M.
Rheumatoïd arthritis terminating in heavy chain disease.
Ann. Inter. Med. 1969, 70, 335/347.

59 - ZBIGNIEW A., ZAWADSKI and THOMAS G., BENNEDEK
Rheumatoïd arthritis, dysproteinemie arthropathy and paraproteinemia.
Arthritis and Rheum. I969, I2, 555/568.

60 - ZUCKER-FRANKLIN D., FRANKLIN E.C.
Ultrastructural and immunofluorescence studies of the cells associated with mu chain disease.
BLOOD I97I, 37, 257/27I.

-:-:-:-:-:-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,